FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

N° 327

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle HOUSSET-FREDY

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 2 Novembre 1937, au Kef (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 19 *mai* 1965

Etude biologique et thérapeutique de la D-Thyroxine pour l'hypercholestérolémie

Président : M. CONTE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michèle HOUSSET-FREDY

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 2 Novembre 1937, au Kef (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 1965

Etude biologique et thérapeutique de la D-Thyroxine pour l'hypercholestérolémie

Président : M. CONTE, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.)

Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);

Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);

Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).

Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).

Rhumatologie : M. Massias (P.).

Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).

Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).

Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

IIi. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).
Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Haudduroy (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici toute l'affection et la reconnaissance de leur fille.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

En témoignage de ma profonde affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CONTE

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il me permette de lui exprimer avec mes remerciements, l'espoir que ce travail puisse lui être agréable.

A Monsieur le Docteur CLAISSE

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a inspiré le sujet de ce travail.

Qu'il veuille bien croire à ma respectueuse gratitude pour l'enseignement que j'ai reçu dans son service au cours de mon externat.

A Monsieur le Docteur DALAYEUN

Qu'il veuille bien croire à ma vive reconnaissance pour ses précieux conseils.

A Monsieur le Professeur Agrégé BOISSIER

Qui m'a permis la réalisation biologique de ce travail.

Qu'il veuille bien croire à mes respectueux remerciements.

A Monsieur BRETEAU

Attaché de Biologie

Qu'il trouve ici mon amical remerciement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur FÈVRE

Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNÉ

Monsieur le Professeur DÉROT

Monsieur le Professeur CATHALA

Externat :

Monsieur le Professeur E. BERNARD

Monsieur le Docteur BÉRARD

Monsieur le Professeur GROSSIORD

Monsieur le Professeur WOLFROMM

Monsieur le Docteur CLAISSE

PLAN

— Introduction.

— Effets biologiques de la D-Thyroxine.

— Hypothèses sur le mode d'action de la D-Thyroxine.

— Point de départ du traitement des états d'hypercholestérolémies par la D-Thyroxine.

— Etude des modalités d'administration de la D-Thyroxine chez 70 malades hospitalisés à l'Hôpital Raymond-Poincaré, à Garches.

  — *Première période d'expérimentation :*
    Posologie et éléments de surveillance des 38 malades.
    Observations cliniques.
    Résultats biologiques.
    Commentaires des résultats.

  — *Deuxième période d'expérimentation :*
    Posologie et éléments de surveillance.
    Observations cliniques.
    Résultats biologiques.
    Commentaires.

— Conclusions.

INTRODUCTION

Si l'on admet que l'hypercholestérolémie joue un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose, il paraît légitime d'avoir essayé de corriger les troubles du métabolisme du cholestérol.

Rappelons auparavant la difficulté de définir la cholestérolémie physiologique. En effet :

— d'une part, les techniques de dosage du cholestérol sanguin sont fort nombreuses et donnent chacune des résultats différents ;

— d'autre part, la cholestérolémie est sujette, chez le même individu, à des variations souvent importantes.

On peut toutefois considérer qu'en France, avec les méthodes couramment pratiquées, la cholestérolémie normale est comprise entre 2 g et 2,50 g/litre.

La valeur de l'hypercholestérolémie comme témoin des désordres lipidiques est limitée. Cependant, on peut considérer qu'en pratique journalière, ce test simple, facilement réalisable chez tous les malades, garde toute sa valeur, si l'on veut bien l'interpréter comme COTTET et CLOAREC :

— les cholestérolémies supérieures à 3 g/litre sont exceptionnelles chez les sujets normaux ;

— les cholestérolémies inférieures à 2 g/litre sont exceptionnelles chez les athéromateux.

C'est cette « zone de sécurité » qu'il faut essayer d'atteindre. Plusieurs thérapeutiques agissant en des « points d'impact » variés ont été proposées, et on peut les classer de la façon suivante :

- CELLES QUI S'OPPOSENT A L'ABSORPTION DIGESTIVE DU CHOLESTÉROL ET DES GRAISSES :

Ce sont les *phytostérols* qui semblent agir par un mécanisme compétitif, comme le montre le travail original de PETERSON. Un liquide de soja qui contient du sistostérol a prévenu l'athérosclérose chez des poulets nourris au cholestérol. Des travaux ultérieurs ont attribué le même effet chez les lapins et chez les hommes au déhydrocholestérol.

• Celles qui s'opposent a la synthèse endogène hépatique du cholestérol :

Ce sont les dérivés de l'acide phényl acétique qui agissent en bloquant la synthèse du cholestérol, tel l'acide phényl éthyl acétique ou Triparanol. Mais on sait que le blocage au stade de desmostérol par le Triparanol a été responsable d'un certain nombre d'incidents.

• D'autres médications agissent sur la régulation du transport sanguin du cholestérol :

Ce sont, d'une part les *graisses désaturées* de type acide linoléique, et d'autre part les *œstrogènes*. Les premiers essais cliniques de traitement de l'athérosclérose par les œstrogènes remontent à Liver et Boyd, Bossark, et Wang et Adlersberg. Les œstrogènes se sont vite révélés impraticables chez les hommes en raison des effets féminisants qu'ils entraînaient. Les essais cliniques ont été repris ensuite par Robinson, dans des conditions plus légitimes sur le plan physiologique. Il s'agissait de traitement de femme en période post-ménopausique. Mais les résultats ne furent pas suffisamment significatifs pour que cette thérapeutique soit retenue. Dans ce groupe, citons encore :

— L'*héparine*, mais son action hypocholestérolémiante n'a jamais pu être prouvée de façon convaincante et le danger des troubles de la coagulation reste important.

— *L'acide nicotinique*. Les travaux de Parson et Flinn d'une part, de May et Kohlowsky d'autre part, semblent authentifier une action hypocholestérolémiante puissante de l'acide nicotinique à fortes doses.

Le mécanisme d'action est là encore tout à fait obscur.

— Enfin les *facteurs lipotropes* (inositol, choline, méthionine, etc.) n'ont jamais pu être retenus comme médications hypocholestérolémiantes.

Le rappel de tous ces essais thérapeutiques et de leurs échecs souligne l'intérêt d'avoir orienté les recherches dans un sens nouveau, en se basant sur un fait connu de longue date, à savoir que le taux sanguin de cholestérol reflète l'activité thyroïdienne.

De nombreux travaux ont été consacrés au traitement des états d'hypercholestérolémie par les dérivés thyroïdiens. Nous exposerons les premiers essais cliniques montrant l'intérêt des dérivés thyroïdiens, puis nous étudierons particulièrement l'un d'entre eux : la D-Thyroxine.

Il paraît intéressant, en effet, de rappeler *la première étude clinique et biologique des effets d'un dérivé thyroïdien :* l'acide tétraiodoformique réalisé à Los Angeles par David W. Irwing, Henri Jaffe et Eliot Corday, en 1960.

Best et Duncan avaient déjà montré que, chez le rat, l'acide tétraiodoformique abaissait considérablement le taux sanguin du cholestérol tout en ayant un effet calorigène réduit.

D'autres dérivés thyroïdiens, comme l'acide triodothyroproprionique et la dextrothyroxine, possédaient des propriétés identiques. Ces substances paraissaient indiquées dans le traitement des états d'hypercholestérolémie, surtout lorsqu'il s'agissait d'éviter une stimulation excessive du métabolisme.

C'est dans ce but que les auteurs de Los Angeles ont étudié les effets de l'acide tétraiodoformique chez 28 malades présentant une sclérose coronarienne et dont le métabolisme avait été préalablement ralenti au moyen de l'iode radio-actif.

Le protocole de l'expérimentation a été le suivant :

Le taux de cholestérol sanguin a été déterminé, avant tout traitement, dans trois échantilons de sang à quelques semaines d'intervalle. Lorsqu'on eut constaté que les taux étaient à peu près uniformes, chaque malade reçu un placébo identique à la capsule de dérivé thyroïdien qui allait lui être administré ultérieurement.

Après une période de deux à huit semaines durant laquelle le placébo fut administré, chaque malade reçut 100 mg d'acide tétraiodoformique par jour (T4 F).

Les taux sanguins de cholestérol ont été ensuite dosés régulièrement toutes les deux semaines.

Les auteurs désiraient établir la dose du produit capable d'abaisser effectivement le taux sérique de cholestérol et de déterminer quelle quantité de ce médicament le malade peut supporter sans que se produise un effet calorigène. Pour ce faire, ils ont chez 12 malades augmenté, toutes les deux semaines, la dose passant de 100 à 200 mg, puis 400 et 600 mg par jour.

Neuf d'entre eux ne purent supporter des doses supérieures à 400 mg par jour, par suite de l'apparition de nervosité, de palpitations ou d'angor. Les 28 malades, à l'exception de 2, purent tolérer au moins 100 mg par jour sans présenter aucune manifestation secondaire.

Lorsqu'ils constatèrent que les taux sanguins de cholestérol avaient baissé de 75 mg % au moins chez 23 malades sur 28, les auteurs interrompirent brusquement l'administration du dérivé thyroïdien T4 F,

tout en continuant de doser le taux de cholestérol. Dans chaque cas où avait été obtenue une réduction de la cholestérolémie, l'hypercholestérolémie réapparut dans les quatre semaines qui suivirent l'arrêt du traitement.

L'administration du produit a été alors reprise à des doses plus faibles de 25 à 100 mg par jour et les malades ont été suivis pendant neuf mois. Les résultats ont été les suivants :

— Un abaissement effectif du taux de cholestérol chez 23 malades sur 28 avec une réduction moyenne portant le taux à 148 mg % à partir d'un taux initial de 372 mg % ; les *figures 1* et *2* objectivent les résultats.

— Lorsqu'on administra des doses de T4 F supérieures à 200 mg par jour, des crises d'angor apparurent chez 8 malades et une certaine nervosité avec palpitations chez 4 autres malades. Les divers symptômes disparurent en deux jours après l'interruption du médicament. Plusieurs des sujets suivis au cours des neuf mois d'observation présentèrent une augmentation progressive du cholestérol sanguin après le cinquième mois de traitement. Les auteurs, constatant ce phénomène d'échappement, décidèrent d'interrompre l'administration du T4 F pendant deux semaines. Puis, lorsque la médication fut à nouveau administrée, ils ont constaté un nouvel abaissement de la cholestérolémie.

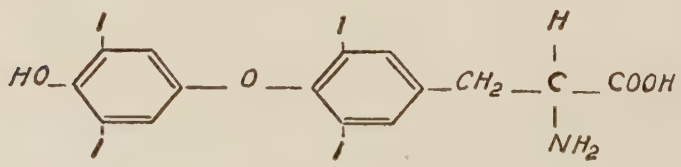
Au terme de ces essais, on peut dire que :

— la diminution de la cholestérolémie a été effective ;

— la tolérance relativement bonne malgré la nervosité et les crises d'angor survenues chez certains malades (au-delà de 400 mg par vingt-quatre heures) et ayant régressé rapidement dès l'arrêt du traitement.

Ces résultats ont orienté la recherche d'une thérapeutique hypocholestérolémiante vers les dérivés thyroïdiens, mais une sélection est nécessaire, car si tous les dérivés thyroïdiens sont doués des mêmes propriétés biologiques que l'hormone naturel, ils les possèdent à un degré divers. Il faut donc choisir le dérivé le plus intéressant en thérapeutique.

C'est ainsi que la D-Thyroxine :



isomère droit de la thyroxine, hormone naturelle, a un effet hypocholestérolémiant à des dises qui n'entraînent que peu ou pas d'effets secondaires dangereux, cardiaques en particulier.

Le but de cette étude est d'exposer les effets cliniques et biologiques de la D-Thyroxine administrée par voie buccale sous forme de comprimés de sel de sodium, chez 70 malades, et de préciser la posologie, le mode d'administration et la tolérance du médicament.

EFFETS BIOLOGIQUES DE LA D-THYROXINE

Dans ce chapitre, nous exposerons *les effets de la D-Thyroxine* purifiée, en utilisant la L-Thyroxine comme produit de comparaison.

La D-Thyroxine a fait l'objet de nombreuses recherches biologiques et ses propriétés pharmacologiques ont pu être définies avec quelques certitudes. Les résultats des études expérimentales permettent d'établir des rapports d'action :

— *l'action calorigène* de la D-Thyroxine équivaut à 1/10e de celle de la L-Thyroxine qui est l'hormone naturelle chez l'homme ;

— *l'action antigoitrigène* de la D-Thyroxine représente le quart de celle de la L-Thyroxine ;

— *la métamorphose de têtard* est accélérée par la D-Thyroxine à une concentration approximativement faible de celle de la L-Thyroxine.

La L-Thyroxine stimule *l'accroissement du poids et de la fréquence du cœur* environ 100 fois plus que l'isomère D. La dose de D-Thyroxine nécessaire pour exercer une action hypolipémiante est bien inférieure à celle qui provoque une accélération de pouls.

• Action sur le métabolisme du cholestérol :

Chez le rat hypercholestérolémique, Boyd et Oliver ont pu montrer qu'en l'espace de deux semaines, la D-Thyroxine, à raison de 7 mg par kg de nourriture, abaissait le taux sérique de cholestérol de 50 %.

La L-Thyroxine produit le même effet si l'on adjoint 1,1 mg de ce composé par kg de nourriture. Le rapport d'activité est donc de 6.

Kritchewsky et collaborateurs, dans des expériences pratiquées sur des lapins nourris au cholestérol, purent montrer que la D-Thyroxine aussi bien que la L-Thyroxine exerçaient un effet hypocholestérolémiant sur les fractions sériques et hépatiques, diminuant ainsi la sévérité de l'athérosclérose.

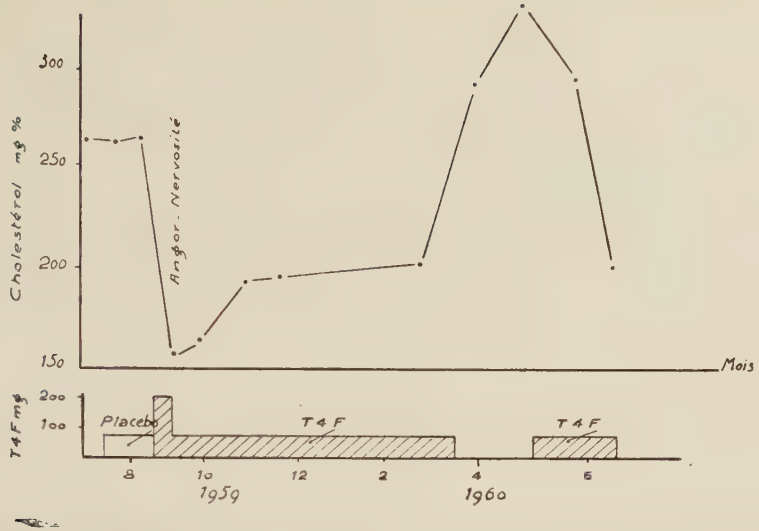


FIGURE 1 : Evolution du cholestérol total sanguin chez les malades traités par l'acide Tétraiodoformique (T4 F), (*d'après* David (W.), Irwing et Coll., Los Angeles, 1960)

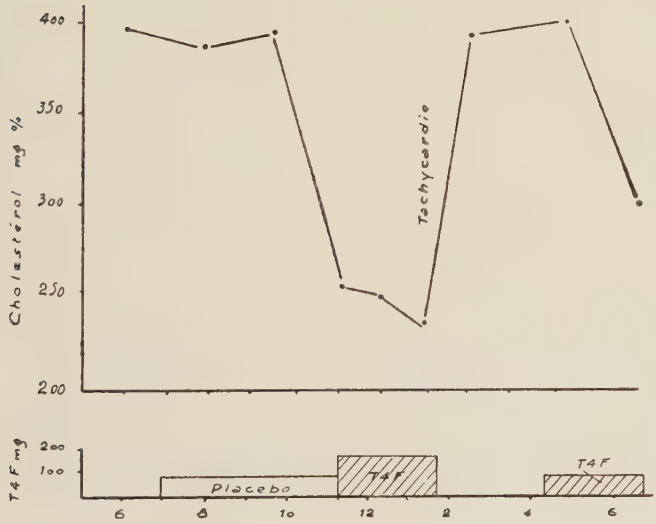


FIGURE 2 : Evolution du cholestérol total sanguin chez les malades traités par l'acide Tétraiodoformique (T4 F), (*d'après* David (W.), Irwing et Coll., Los Angeles, 1960)

Au total, la D-Thyroxine est, par rapport à la L-Thyroxine :
— 6 fois moins active sur le métabolisme du cholestérol ;
— 2 fois moins active sur la métamorphose de tétard ;
— 88 fois moins active sur le débit cardiaque.

Les résultats indiquent une dissociation nette entre les effets hypocholestérolémiants et les effets cardiaques de la D-Thyroxine. Ils ont conduit à tenter des essais cliniques et ceci d'autant plus que le mécanisme d'action de la D-Thyroxine peut être considéré comme un mécanisme physiologique.

HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION DE LA D-THYROXINE

Dans le foie, la D-Thyroxine stimule le catabolisme oxydatif, aboutissant ainsi à une augmentation de l'excrétion du cholestérol dans les voies biliaires. Elle stimule donc un *mécanisme d'excrétion normal,* ceci a pu être démontré expérimentalement de diverses façons.

Hoobler et collaborateurs, par exemple, ont administré du cholestérol marqué à des rats et démontré que la D et la L-Thyroxine raccourcissaient le temps de « Turn-over ». La courbe de la radio-activité sanguine s'élevait jusqu'au troisième jour chez les animaux de contrôle pour retomber par la suite, alors que chez les animaux qui recevaient l'un ou l'autre des isomères, le sommet de la courbe était atteint en moins de vingt-quatre heures. Après dix jours, 1 ml de sang prélevé chez les animaux de contrôle provoquait 477 coups/minute contre 284 et 240 coups/minute, respectivement pour le sang des animaux traités par la L et la D-Thyroxine.

La disparition du cholestérol radio-actif à partir du sang fut suivie d'une augmentation de la radio-activité des selles. Après 11,5 jours, 90 % de carbone radio-actif était éliminé par voie rectale chez les animaux de contrôle. Chez les animaux qui avaient reçu de la D-Thyroxine, 7,5 jours avaient suffi pour qu'un même pourcentage de radio-carbone administré soit éliminé.

Grâce à une observation privilégiée de fistule biliaire, Ower et ses collaborateurs ont observé, sous l'effet de la D-Thyroxine, une élévation de 200 % de l'excrétion du cholestérol et de l'acide cholique dans les voies biliaires. Quatre jours après l'arrêt du traitement, le taux d'excrétion était revenu à sa valeur initiale.

Toutefois, l'élévation de l'excrétion du cholestérol n'est peut-être pas le seul mécanisme d'action de la D-Thyroxine.

POINT DE DEPART DU TRAITEMENT DES ETATS D'HYPERCHOLESTEROLEMIE PAR LA D-THYROXINE

Le traitement des états d'hypercholestérolémie par la D-Thyroxine est basé sur des travaux cliniques et biologiques.

Ceux des auteurs de Chicago (Oscar Davis, Noath Sloan, Charles Beck) portent sur 239 sujets adultes des deux sexes.

— A la dose de 8 mg/jour, les auteurs ont constaté une chute moyenne du taux sérique du cholestérol de 105 mg % au bout de trente-cinq jours de traitement. Le taux abaissé a pu ensuite être maintenu pendant six à sept mois avec une dose d'entretien de 4 mg/jour.

— Un sous-groupe de 55 malades a été soumis à un traitement de un mois. A ce moment, l'effet hypocholestérolémiant maximum est atteint (— 96 mg %).

Voir *Tableau I.*

Tableau I : Effet de la D-Thyroxine sur la cholestérolémie de 55 malades (*d'après* Oscar Davis et Coll., Chicago)

Cholestérolémie initiale (moyenne de 3 dosages) en mg %	D-Thyroxine 8 mg/jour		Cholestérolémie après 60 jours d'arrêt du traitement	D-Thyroxine 8 mg/jour	D-Thyroxine 4 mg/jour
	Cholestérolémie moyenne			Cholestérolémie en mg % 5 semaines après la reprise du traitement	Cholestérolémie en mg % au bout de 7 mois de traitement d'entretien
	Après 5 semaines de traitement	Après 8 semaines de traitement			
309	213	190	265	201	182

TABLEAU II : Importance de l'effet de la D-Thyroxine suivant le taux initial de la cholestérolémie (*d'après* Starr)

Groupe	I	II	III
Nombre de malades	12	20	11
Cholestérolémie initiale	Supérieure à 4 g °/°°	Entre 3 et 4 g °/°°	Inférieure à 3 g °/°°
Cholestérolémie après 6 mois de D - Thyroxine	2,51 g °/°°	2,42 g °/°°	1,94 g °/°°

TABLEAU III : Importance de l'effet de la D-Thyroxine suivant le taux initial de la cholestérolémie (*d'après* Cohen et Coll.)

Groupe	I	II	III
Nombre de malades	18	9	3
Cholestérolémie initiale	Supérieure à 3,50 g °/°°	Entre 3 et 3,49 g °/°°	Entre 2,50 et 2,99 °/°°
Diminution en % de la valeur initiale	36,9 %	25,2 %	22,8 %

TABLEAU IV : Effets de la D-Thyroxine en fonction du diagnostic (*d'après* Starr)

Groupe	I	II	III
Hypothyroïdie	2,58 g °/°°	2,1 g °/°°	2,009 °/°°
Hypercholestérolémie idiopathique		2,55 g °/°°	
Diabète	2,90 g °/°°	2,42 g °/°°	1,97 g °/°°

L'administration de D-Thyroxine est alors interrompue. La cholestérolémie est dosée pendant la période d'arrêt. Au bout de quarante-cinq jours, les auteurs ont constaté que la cholestérolémie avait de nouveau remonté de 80 mg %.

Le traitement a été repris à raison de 8 mg/jour ; une nouvelle fois, la chute du cholestérol a été impressionnante. Plus encore, ce taux abaissé put être maintenu six mois durant avec 4 mg/jour.

Cette expérience montre que la baisse du cholestérol qu'on obtient n'est pas fortuite ; elle est directement provoquée par la D-Thyroxine et peut être reproduite.

Les effets secondaires ont été rares (approximativement chez 2,5 % des patients) et de peu de gravité ; en particulier, pas un seul cas d'angor et aucun effet métabolique indésirable ne s'est manifesté.

Owen et ses collaborateurs ont rapporté des résultats favorables chez 41 sujets traités par la D-Thyroxine pendant un an. L'abaissement de la cholestérolémie atteint 25 % en moyenne. La chute apparaît dès le premier mois. Elle est maxima vers le deuxième ou le troisième mois et se poursuit habituellement pendant toute la durée du traitement. La cholestérolémie s'élève dans les semaines ou mois qui suivent l'arrêt de l'administration de la D-Thyroxine.

Des résultats analogues ont été obtenus, par Oliver *et* Bard, chez des sujets euthyroïdiens, indemnes ou atteints d'angor ou d'infarctus du myocarde.

Certains auteurs ont étudié plus particulièrement l'effet de la D-Thyroxine suivant le taux initial de la cholestérolémie.

— *Ainsi* Starr sépare ses malades en trois groupes et apprécie la diminution moyenne du cholestérol sérique dans chacun d'eux. Ses résultats sont exposés dans le *Tableau II*. L'effet de la D-Thyroxine est d'autant plus marqué que la cholestérolémie initiale est plus élevée.

— Cohen et collaborateurs arrivent aux mêmes conclusions chez 30 malades traités pendant un an (voir *Tableau III*).

Il paraissait intéressant de savoir si l'action hypocholestérolémiante de la D-Thyroxine était différente selon l'affection que présentaient les malades.

Starr a étudié des sujets hypothyroïdiens, des sujets présentant une hypercholestérolémie idiopathique, enfin des diabétiques. Ses résultats peuvent être groupés dans le *Tableau IV*, dans lequel est mentionnée la cholestérolémie après traitement en fonction du diagnostic et de la cholestérolémie initiale.

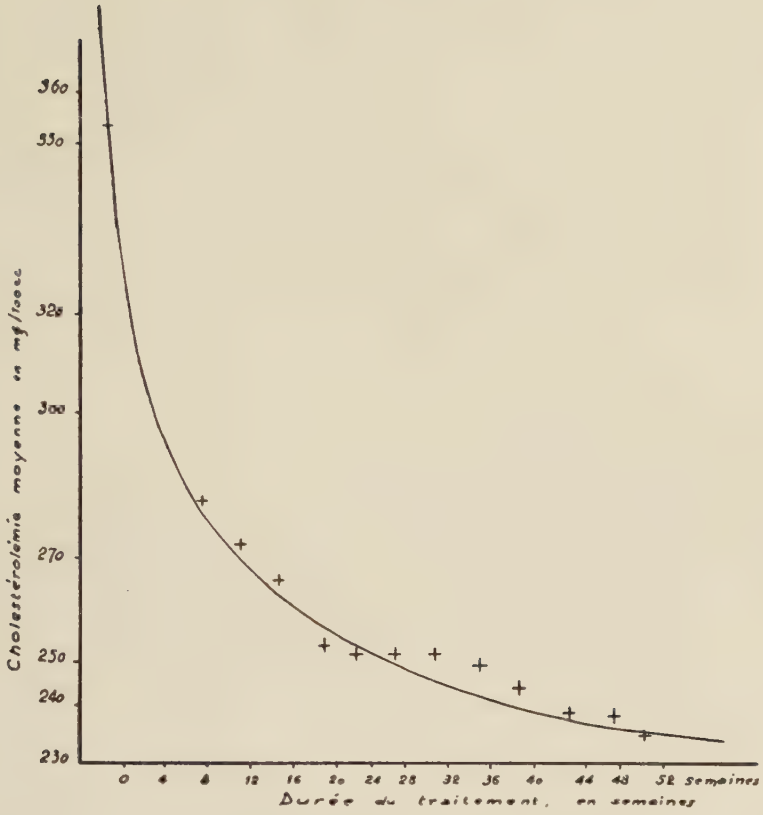


FIGURE 3 : Moyennes de la cholestérolémie mensuelle des 29 sujets traités par la D-Thyroxine (*d'après* Cohen)

L'importance de la durée du traitement a été étudiée par COHEN, chez 29 malades traités pendant un an ; la cholestérolémie a été dosée tous les mois. Les moyennes de ces dosages sont rapportées dans la *figure 3.*

En France, la D-Thyroxine a été étudiée par différents auteurs. Nous exposerons les résultats de leurs expérimentations dans les *Tableaux V, VI* et *VII.*

Noms des Expérimentateurs	Nombre de malades traités	Posologie en mg/24 heures	Résultats	Incidents et Accidents
Dr. Vignalou	29	4 mg/24 heures	Chute du cholestérol total de - 30 % dans 2 cas - 20 à 30 % dans 3 cas - 10 à 19 % dans 8 cas - 10 % dans 7 cas	3 chez des sujets âgés à état général précaire
Dr. Barré	34	4 à 6 mg	Chute du cholestérol total de 0,60 gr/litre en moyenne Réaction de Burstein : retour à la normale dans 62 % des cas	Aucun

TABLEAU V

Noms des Expérimentateurs	Nombre de malades traités	Posologie de la D-Thyroxine en mg/24 h.	Résultats	Incidents et accidents
Pr. Soulairac	70 dont 10 athéromateux et 60 malades sans signes particuliers d'athéromatose	8 mg pendant 45 jours	Le rapport $\frac{\text{Cholestérol lié aux lipoprotéines}}{\text{Cholestérol total}}$ a été le critère biologique choisi Les auteurs ont constaté une diminution de ce rapport dans 80 % des cas	Aucun

TABLEAU VI

Nom de l'expérimentateur	Nombre de malades traités	Posologie de la D-Thyroxine en mg/24 h.	Résultats	Incidents
Dr. Warembourg	1er lot = 20 2ème lot = 22	8 mg 6 mg	Dans le 1er lot, effet significatif sur le taux du cholestérol total dans 80 % des cas Chute du taux de cholestérol : 0,57 % en moyenne Dans le 2ème lot, effet significatif dans 90 % des cas Chute du taux de cholestérol de 0,88 % en moyenne Réaction de Kunkel Phénol : Bons résultats dans 60 % des cas du 1er lot (Bons résultats = différence de densité optique comprise entre 5 et 20 degrés)	Aucun

TABLEAU VII

ETUDE DES MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA D-THYROXINE CHEZ 70 MALADES HOSPITALISES A L'HOPITAL R. POINCARE A GARCHES

La valeur de la D-Thyroxine paraît bien démontrée. Cependant, en raison des accidents survenus chez des malades recevant ce produit, l'administration de la D-Thyroxine demande à être codifiée. C'est le but même des essais cliniques et biologiques réalisés en deux périodes chez 70 malades hospitalisés dans un service de l'Hôpital R. Poincaré, à Garches.

Nous exposerons, pour chaque période d'expérimentation :

— le protocole des essais thérapeutiques ;

— les résultats sur le plan de la tolérance et sur le plan biologique.

Puis nous proposerons un mode d'administration de la D-Thyroxine.

* *

Première période d'expérimentation

CRITERES DE SELECTION DES MALADES

Au cours de la première période d'expérimentation, 38 malades ont été sélectionnés selon les critères suivants :

1) Possibilité de suivre un traitement prolongé, fixé à trois mois.

2) Cholestérolémie initiale égale ou supérieure à 2,4 g par la méthode de DE TRAVERSE.

3) Absence de signes cliniques ou biologiques d'insuffisance thyroïdienne, absence de signes cliniques et électriques d'atteinte coro-

narienne. Chez certains malades, il existait des altérations à l'électrocardiogramme, mais celles-ci étaient stables depuis deux mois.

4) Enfin, aucune modification n'a été apportée tant à l'activité physique ou intellectuelle, qu'à l'alimentation des malades traités.

POSOLOGIE ET ELEMENTS DE SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LA D-THYROXINE DES 38 MALADES SELECTIONNES

La durée du traitement a été de trois mois. Durant les deux premiers mois, tous les malades ont reçu 2 comprimés par jour, soit 4 mg de D-Thyroxine en deux prises.

Du deuxième au troisième mois, les malades ont été divisés en trois séries :

— une première série a reçu 3 comprimés de D-Thyroxine (D T), soit 6 mg par jour ;
— une deuxième série a reçu 2 comprimés de D-Thyroxine, soit 4 mg par jour ;
— enfin, les malades de la troisième série constituent un groupe témoin ne recevant que du placébo — 2 comprimés par jour.

Les malades des trois séries ont été gardés en observation pendant trois mois.

Chez certains malades, un contrôle fut effectué au sixième mois.

La surveillance clinique a porté sur :

a) la tension artérielle ;
b) le pouls ;
c) le poids ;
d) le dépistage d'éventuelle intolérance :
— cardio-vasculaire : tachycardie ;
— digestive : diarrhée ;
— et psychique.

Des électrocardiogrammes ont été pratiqués régulièrement, dans le but de déceler les modifications des tracés pendant la durée du traitement.

Un bilan biologique spécial destiné à apprécier l'effet de la D-Thyroxine a été systématiquement pratiqué :

— avant le traitement ;
— à la fin du deuxième mois ;
— à la fin du troisième mois ;
— à la fin du sixième mois pour les malades qui ont pu être gardés en observation six mois.

Ce bilan biologique a porté sur :

a) *Le cholestérol total* dosé par deux méthodes :
— la méthode de Pearson ;
— la méthode de de Traverse.

b) *Le cholestérol estérifié.*

c) *L'étude des lipides totaux.*

d) *Les réactions de floculation.* Les deux tests de floculation étudiés sont :

— *le test de Burstein :* deux méthodes, selon le réactif utilisé le sulfate de Dextran dans le test de Burstein-Dextran et l'héparine dans le test de Burstein-héparine);
— *le test de Kunkel-phénol.*

Nous exposerons ici les observations cliniques, puis biologiques des malades de la première série d'expérimentation.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Groupe I

Il comporte *11 malades :*

• OBS. N° 1 :

Agée de soixante-quinze ans, hémiplégie gauche par ramollissement, gastrectomisé pour ulcus duodénal en 1939.

Bilan athéromateux clinique, artères dures au palper.

T.A. : 16-9.

Cœur régulier avec souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle à l'E.C.G., des séquelles d'infarctus postérieur.

Evolution clinique sous traitement :

Elle n'a montré aucune modification du pouls, ni de la T.A., E.C.G. sans changement.

Tolérance :

Pas d'angor, un épisode de diarrhée vite calmé.

• OBS. N° 2 :

Agée de cinquante-trois ans, sclérose en plaques.

T.A. : 16-10 ; pouls : 100.

E.C.G., cœur : normaux.

Evolution clinique sous traitement :

Aucune modification du pouls, de la T.A., du poids. E.C.G. inchangé.

Tolérance :

Bonne tolérance jusqu'à la fin du deuxième mois où le traitement a été interrompu, la malade ayant présenté un ictère par rétention.

• OBS. N° 3 :

Agée de cinquante et un ans, hémiplégie droite d'origine vasculaire chez une hypertendue à 19-10.

Artères souples.

Cœur et E.C.G. : hypertrophie ventriculaire gauche.

Evolution clinique :

— T.A. stable.

— Pouls stable à 90.

— Perte de 4 kg.

Tolérance :

Bonne : pas d'angor, pas de diarrhée.

• OBS. N° 4 :

Agée de soixante-dix ans, hémiplégie droite vasculaire.

Artères souples. T.A. : 14-8. Pouls : 80.

— Cœur : E.C.G. Onde Q en D2, D3 et VF. Ondes T normales.

Evolution clinique :

— E.C.G. non modifié.

— Pouls à 80. T.A. : 11-7.

— A perdu 6 kg.

Tolérance :

Bonne : ni angor, ni diarrhée.

• OBS. N° 5 :

Agée de quatre-vingt-deux ans, hémiplégie gauche par ramollissement cérébral. Artères dures, sonnette humérale.

Cœur : souffle systolique de pointe.

T.A. à 15-8. Pouls à 100.

E.C.G. : hypertrophie gauche, arythmie complète, pas de signe coronarien.

Evolution clinique :

Au troisième mois, épisode brutal de coma, sans localisation précise, résolutif rapidement.

• OBS. N° 6 :

Agée de soixante-douze ans. Hémiplégie gauche par ramollissement cérébral. Artères fémorales et humérales très dures.

Sonnette humérale. Gérontoxon.

T.A. : 17-10. Pouls : 80.

Cœur et E.C.G. : normaux.

Evolution clinique :

— T.A. : 21-9.

— Pouls inchangé.

— E.C.G. : normal.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 7 :

Agée de soixante-quatre ans, hémiplégie droite avec aphasie chez une hypertendue athéromateuse.

T.A. : 19-10. Cœur et E.C.G. : arythmie complète. Bloc de branche gauche.

Evolution clinique sous traitement :

— T.A. : 14-9. E.C.G. amélioré.

— A pris 3 kg.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 8 :

Agé de quarante-quatre ans. Hémiplégie droite avec aphasie par hématome intra-cérébral spontané opéré.

Artères très dures. Sonnette humérale.

Cœur : rythme régulier à 80, éclat de B2. E.C.G. : pas de signe d'insuffisance coronarienne.

Evolution clinique :

— T.A., pouls, E.C.G. : inchangés.

— Amélioration de l'état neurologique.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 9 :

Agé de cinquante-six ans. Hémiplégie gauche vasculaire.

Artères au palper très dures. Sonnette humérale. Gérontoxon.

Cœur et E.C.G. : normaux.

T.A. : 14-9. Pouls : 80.

Evolution clinique :

— T.A. inchangée.

— A pris 7 kg.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 10 :

Agée de cinquante-huit ans. Hémiplégie droite par embolie cérébrale chez une mitrale. Artères dures au palper. Sonnette humérale.

Cœur : rétrécissement mitral.

E.C.G. : bloc de branche droit, arythmie complète.

Evolution clinique sous traitement :

— E.C.G. inchangé.

— T.A. stable à 10-5.

— A pris 3 kg.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 11 :

Agé de cinquante-trois ans. Hémiplégie droite par ramollissement cérébral chez un hypertendu connu depuis plusieurs années.

Sclérose vasculaire au palper.

T.A. : 18-10.

Cœur et E.C.G. : rythme régulier, souffle systolique d'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Quelques signes coronariens (inversion de T en D1, D2, V5, V6).

Evolution clinique :

— T.A. à 25-13 après un mois et demi de traitement.

— E.C.G. inchangé.

Les résultats des examens biologiques des 11 malades du groupe 1 sont exposés dans les *Tableaux VIII, IX* et *X*.

N° Obs.	Avant traitement	Premier mois	Deuxième mois	Troisième mois	Sixième mois
1	T De T : 3,10 E 2,10 P : 2,74	T De T : 1,68 P : 1,64	T E De T : 2,38 2,08 P : 2,32	T De T : 1,90 P : 1,98	T De T : 2,18 P : 2,48
2	T E De T : 2,94 2,52 P : 3,02		1,28		
3	T E De T : 3,56 2,26 P : 3,16		T E De T : 2,84 2,32 P : 2,68		T De T : 3,86 P : 3,45
4	T E De T : 3 1,84 P : 2,94	T De T : 2,06 P : 2,06	T E De T : 2,66 1,68 P : 2,50		T De T : 3,30 P : 3,10
5	T E De T : 2,16 2,04 P : 2,42	T De T : 2,42 P : 2,22	T De T : 3 P : 3,05	T De T : 2,36 P : 3,34	
6	T E De T : 3,46 2,46 P : 3,16	T De T : 2,80 P : 4,42	T E De T : 2,72 2,22 P : 2,72	T De T : 2,66 P : 2,60	
7	T De T : 2,18 P : 2,50	T De T : 1,34 P : 1,44	T De T : 2,86 P : 2,40	T De T : 2,02 P : 1,82	T De T : 2,50 P : 2,48
8	T E De T : 2,82 1,72 P : 2,56	T De T : 1,78 P : 1,90	T De T : 2,34 P : 2,30	T De T : 2,86 P : 2,94	T De T : 2,92 P : 2,76
9	T E De T : 2,85 2,01 P : 2,40	T De T : 2,08 P : 2,06	T E De T : 2,70 1,98 P : 2,50	T De T : 2,38 P : 2,38	
10	T E De T : 2,96 2,06 P : 2,64	T De T : 2,28 P : 2,22	T E De T : 2,86 2,18 P : 2,52		T De T : 2,20 P : 2,40
11	T E De T : 2,66 1,64 P : 2,68	T De T : 1,94 P : 1,94	T E De T : 2,86 1,90 P : 2,50	T De T : 2,32 P : 2,34	

TABLEAU VIII : Cholestérol total en g/litre, par les méthodes de De Traverse et de Pearson, et cholestérol estérifié, des malades du groupe I

T : Cholestérol total — E : Cholestérol estérifié
De T : Méthode de De Traverse — P : Méthode de Pearson

N° de l'Obs.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois	Quatrième mois	Cinquième mois	Sixième mois
1	7,70	6,60	5,20			6,6
2	8,50	8,5	14,10			7,2
3	9,20	10,4	7,70			10,2
4	6,80	7,30	8,80			6,4
5	7,70	7,90	6,8			
6	8,20	9				
7	8,50	5,60	5,20			7,20
8	9	8,10	7,30			8,80
9	7,20	7	7,70			
10	9,10	6,4	7			5,80
11	7,60	9,50	7,50			

TABLEAU IX : Lipides totaux en g/litre des malades du groupe I

N° Obs.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois	Quatrième mois
1	KP : 30,1 H : 66,5	KP : 26,7 H : 14,8 D : 22,1	KP : 16,7 H : 14,8 D : 34,6	KP : 32,8 H : 65,8 D : 26,7
2	KP : 37,1 H : 72,8	KP : 25,9 H : 16,4 D : 27,1	KP : 95,9 H : 87,6 D : 88,6	KP : 29,2 H : 67,3 D : 27,5
3	KP : 56,8 H : 80	KP : 40,3 H : 15,9 D : 26,7	KP : 30,9 H : 10,7 D : 45,5	KP : 82,4 H : 100,8 D : 34,2
4	KP : 38,1 H : 60,2	KP : 21,4 H : 3,7 D : 18,3	KP : 17,3 H : 8,1 D : 40,8	KP : 45,6 H : 80,2 D : 23,6
5	KP : 17,7 H : 53,6	KP : 44,9 H : 13,3 D : 25	KP : 32,8 H : 18,7 D : 39,7	
6	KP : 50,8 H : 88	KP : 33,2 H : 13,6 D : 44,5		
7	KP : 22,9 H : 57,2	KP : 14,5 H : 24,4	KP : 39,7 H : 44,5	KP : 85 H : 21,4
8	KP : 30,1 H : 71,7	KP : 22,1 H : 23,8 D : 20	KP : 37,2 H : 22,1 D : 45,5	KP : 39,8 H : 79,2 D : 26,7
9	KP : 34,2 H : 64,2	KP : 39,7 H : 13,1 D : 22,1	KP : 31 H : 12,6 D : 39,7	
10	KP : 41,4 H : 62,5	KP : 34,6 H : 18,2 D : 23,2	KP : 21,1 H : 23 D : 36,1	KP : 35,7 H : 65,3 D : 18,3
11	KP : 32,7 H : 66,5	KP : 27,5 H : 14,6 D : 22,1	KP : 30,1 H : 22,3 D : 43,1	

TABLEAU X : Tests de floculation des malades du groupe I

KP : Test de Kunkel-Phénol — H : Test de Burstein-Héparine
D : Test de Burstein-Dextran

Groupe II

Il comporte 10 malades. Nous exposerons les observations cliniques, puis les résultats biologiques.

• OBS. N° 1 :

Agé de soixante-neuf ans. Hémiplégie droite. B.W. ++++. Artères au palper banales.

T.A. : 16-9. Pouls : 70.

Cœur et E.C.G. : normaux.

Evolution clinique sous traitement :

— Deuxième mois : rien à signaler.

— Troisième mois : T.A. à 13-6.

— Extrasystoles à l'E.C.G.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 2 :

Agé de soixante-dix-huit ans. Hémiplégie gauche par ramollissement cérébral. Artères au palper dures. Gérontoxon.

Cœur : souffle systolique de pointe, quelques extrasystoles, discrète hypertrophie ventriculaire gauche, signes coronariens.

T.A. : 15-8.

Evolution clinique :

Pendant les trois mois de traitement, bonne tolérance, puis thrombose artérielle fémorale droite brutale et décès après un mois.

• OBS. N° 3 :

Agé de cinquante-quatre ans. Hémiplégie gauche vasculaire. Hypertension artérielle : 17-10.

Artères dures au palper.

Cœur et E.C.G. peu différents de la normale.

Obésité.

Evolution clinique sous traitement :

— E.C.G. inchangé.

— T.A. et pouls stables.

— A pris 2 kg.

Tolérance :

Bonne, ni angor, ni diarrhée.

• OBS. N° 4 :

Agé de cinquante-cinq ans. Hémiplégie droite avec aphasie par ramollissement cérébral et gliome. Bacillose pulmonaire en 1956.

Artères modérément scléreuses.

Cœur : régulier. Pouls : 115. T.A. : 14-8.
E.C.G. : pas de signes coronariens, surcharge gauche.

Evolution clinique :

Après un mois de traitement, présente une crise comitiale généralisée avec aggravation de l'hémiplégie.
— T.A. : 16-8. Pouls : 72.

Tolérance :

Pas d'angor.
Diarrhée cédant rapidement malgré la poursuite du traitement.

• OBS. N° 5 :

Agé de quatre-vingts ans. Hémiplégie droite.
Artères au palper dures. Gérontoxon.
Cœur et E.C.G. : normaux. T.A. : 14-7.

Evolution clinique :

— E.C.G. inchangés.
— T.A. à 11-7. Pouls stable.

Tolérance :

Bonne, pas d'angor, pas de diarrhée.

• OBS. N° 7 :

Agé de soixante-quinze ans. Hémiplégie gauche vasculaire. Artères dures +++.
T.A. : 14-8. Pouls : 74.
E.C.G. : T négatif en D1 et VL.

Evolution :

— Après deux mois de traitement : rien à signaler.
— Après trois mois de traitement : rien à signaler.

Tolérance :

Bonne, ni angor, ni diarrhée.

• OBS. N° 8 :

Agé de soixante-dix-huit ans. Hémiplégie droite avec aphasie chez une hypertendue.
Artères indurées. T.A. : 19-12. Pouls : 95.
Cœur et E.C.G. : arythmie complète.

Evolution clinique :

— T.A. : 22-8. Pouls : 88.
— A perdu 2 kg. E.C.G. inchangé.

Tolérance :

Pas d'angor.

• OBS. N° 9 :

Agé de cinquante-six ans. Hémiplégie droite.

Artères normales. T.A. : 15-8. Pouls : 80.
Cœur et E.C.G. : rien à signaler.

Evolution clinique :
— T.A. stable.
— Pouls stable.

Tolérance :
Bonne.

• OBS. N° 10 :

Agé de soixante et onze ans. Paralysie générale ou hémiplégie vasculaire.
Artères pratiquement normales.
T.A. : 16-9. Pouls : 88. Gérontoxon.
Cœur et E.C.G. : axe — 15°. Extrasystoles.
Pas d'ischémie.
Obésité.

Evolution :
— E.C.G. inchangé.
— T.A. : 19-10. Pouls : 110.
— Poids stable.

Tolérance :
Bonne, ni angor, ni diarrhée.

Les résultats des *examens biologiques* des malades du *groupe II* sont exposés dans les *Tableaux XI, XII* et *XIII*.

N° Obs.	Avant traitement	Premier mois	Deuxième mois	Troisième mois	Sixième mois
1	T De T : 3,46 P : 3,48 E. 2,40	T De T : 2,54 P : 2,54	T De T : 2,50 P : 2,64 E 2,40	T De T : 2,22 P : 2,38	T De T : 3,75 P : 3,40
2	T De T : 2,16 P : 2,54 E 1,50	T De T : 1,80 P : 1,60	T De T : 1,86 P : 1,92 E 1,38	T De T : 1,70 P : 1,78	
3	T De T : 2,74 P : 2,60 E 1,72	T De T : 2,02 P : 1,80	T De T : 2,16 P : 2,68 E 1.68	T De T : 2 P : 2,02	T De T : 3,10 P : 2,74
4	T De T : 2,40 P : 2,30 E 1,72	T De T : 1,64 P : 1,54	T De T : 1,74 P : 1,82 E 1,54	T De T : 1,74 P : 1,82	T
5	T De T : 2,64 P : 2,80 E 2,02	T De T : 1,76 P : 1,76	T De T : 1,96 P : 2,06 E 1,76	T De T : 2,04 P : 1,92	T
6	T De T : 2,92 P : 2,42 E 2,30	T De T : 2,50 P : 2,10	T De T : 2,40 P : 2,36 E 2,16	T De T : 2,42 P : 2,30	T De T : 3 P : 3
7	T De T : 2,60 P : 2,48 E 2,44	T De T : 1,80 P : 1,78	T De T : 2 P : 2,04 E 1,48	T De T : 2,12 P : 1,94	T De T : 2,32 P : 2,46
8	T De T : 2,92 P : 2,84 E 1,84	T De T : 2,54 P : 2,46	T De T : 1,78 P : 1,92 E 1,54	T De T : 1,78 P : 1,78	T
9	T De T : 3 P : 2,66 E 2,40	T De T : 2,10 P : 1,92	T De T : 2,06 P : 2,24 E 1,60	T De T : 2,16 P : 2,22	T De T : 2,46 P : 2,74
10	T De T : 3,08 P : 2,54 E 1,84	T De T : 1,92 P : 1,74	T De T : 2,16 P : 2,35 E 1,54	T De T : 2,50 P : 2,50	T De T : 2,46 P : 2,44

TABLEAU XI : Cholestérol total en g/litre par les méthodes de De Traverse et de Pearson, et cholestérol estérifié des malades du groupe II

T : Cholestérol total — E : Cholestérol estérifié
De T : Méthode de De Traverse — P : Méthode de Pearson

N° de l'Obs.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois	Quatrième mois	Cinquième mois	Sixième mois
1	8,90	9,90	7,40			9,60
2	6	5,60	6,90			
3	7,80	8,40	8,40			7,30
4	7,60	6,80	5,70			
5	7,70		7,50			
6	9,30	6,60	7,40			8,40
7	6,20	7	7,20			7,50
8	9	6,80	5,10			
9	8	7,10	7,30			8,30
10	6	8,50	7,30			6,10

TABLEAU XII : Lipides totaux en g/litre des 10 malades du groupe II

N° Obs.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois	Sixième mois
1	KP : 58,7 H : 78,3	KP : 42 H : 12,6 D : 22,1	KP : 33,7 H : 10,7 D : 45,5	KP : 61,1 H : 95,1 D : 28,4
2	KP : 30 H : 57,5	KP : 14,2 H : 7,8 D : 16,7	KP : 11,9 H : 15,9 D : 38,1	
3	KP : 46,8 H : 104,6	KP : 29,2 H : 16,5 D : 23,6	KP : 30,1 H : 24,3 D : 48,1	KP : 55,3 H : 95,1 D : 27,5
4	KP : 28,8 H : 56,6	KP : 30,9 H : 14,6 D : 16,4	KP : 13,3 H : 6,5 D : 30,1	
5	KP : 39,7 H : 76,6	KP : 22,1 H : 22,4 D : 36,4		
6	KP : 42,6 H : 74,6	KP : 36,6 H : 18,4 D : 25,1	KP : 36,2 H : 23,4 D : 51,2	KP : 61,1 H : 44,4 D : 31,4
7	KP : 21,1	KP : 17,7 H : 17,2 D : 17,7	KP : 20,04 H : 16,2 D : 37,6	KP : 39,8 H : 82,9 D : 22,5
8	KP : 28,4 H : 65,1	KP : 25,1 H : 8,9 D : 16,1	KP : 13 H : 14,2 D : 29,2	
9	KP : 35,1 H : 77,4	KP : 36,6 H : 15,5 D : 21	KP : 24,4 H : 11,3 D : 38,7	KP : 39,8 H : 66 D : 28,4
10	KP : 39,7 H : 83,3	KP : 24 H : 19 D : 24,4	KP : 33,7 H : 9 D : 50,8	KP : 27,5 H : 70,9 D : 22,1

TABLEAU XIII : Tests de floculation des malades du groupe II

KP : Test de Kunkel-Phénol — H : Test de Burstein-Héparine
D : Test de Burstein-Dextran

Groupe III

Comporte 10 malades. Les observations cliniques sont les suivantes :

• OBS. N° 1 :

Agé de soixante ans. Hémiplégie gauche.
Artères normales au palper. T.A. : 17-10.
Xanthélasma.
E.C.G. et cœur : rien à signaler.
Obésité.

Evolution clinique sous traitement :
— E.C.G. inchangé. T.A. : 19-12. Pouls stable.
— A perdu 3 kg.

Tolérance :
— Angoisse.
— Selles liquides en permanence depuis longtemps.
— Pas d'aggravation.

• OBS. N° 2 :

Agé de soixante-six ans. Hémiplégie droite par thrombose carotidienne.
T.A. : 14-7. Pouls : 80.
Cœur et E.C.G. axé à — 45°, normal par ailleurs.
Obésité.

Evolution :
Rien à signaler.

Tolérance :
Bonne.

• OBS. N° 3 :

Agé de quarante-quatre ans. Hémiplégie par thrombose carotidienne.
Artères fémorales et humérales normales.
Cœur et E.C.G. normaux.
T.A. : 15-8. Pouls : 76.

Evolution clinique :
Rien à signaler.

Tolérance :
Pas d'angor, plusieurs épisodes de diarrhée.

• OBS. N° 4 :

Agé de soixante-six ans. Hémiparésie droite chez une diabétique athéromateuse et hypertendue. T.A. : 16-9. Pouls : 80.
Artères indurées, sonnette humérale.
Pas d'artérite.

Cœur : petit bloc, incomplet droit.
Diabète discret équilibré par régime.

Evolution clinique sous traitement :

— Deuxième mois : T.A. à 15-8.
— Troisième mois : T.A. à 22-11 ; pouls à 104.
— Diabète inchangé.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 5 :

Agé de soixante-quatre ans. Hémiplégie gauche par ramollissement cérébral chez un hypertendu.
Artères au palper dures.
Cœur normal. E.C.G. : axe à — 30°.

Evolution :

— E.C.G. inchangé.
— T.A. : 16-10. Pouls stable : 80.
— A perdu 1 kg.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 6 :

Agé de soixante ans. Polyarthrite chronique évolutive. Episode de collapsus sous corticothérapie.
T.A. : 14-6. Pouls : 94. Artères normales.
Cœur et E.C.G. normaux.

Evolution :

— E.C.G. non modifié.
— T.A. : 17-8. Pouls : 100.

Tolérance :

Bonne, ni diarrhée, ni angor mais angoisse.

• OBS. N° 7 :

Agé de quarante-six ans. Psychasthénie.
Artères normales.
Cœur et E.C.G. normaux.
Diabète. Glycémie : 1,30.

Evolution clinique pendant les deux mois :

— E.C.G. non modifié.
— Diabète stable. T.A. : 14-6. Pouls : 86.
— Confiée à un psychiatre.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 8 :

Agé de soixante ans. Hémiplégie droite avec aphasie par ramollissement chez un hypertendu diabétique.

Artères tendues, dures. Artérite du membre inférieur droit.

T.A. : 22-12.

Cœur : rythme régulier. E.C.G. Signes d'ischémie antéro-latérale gauche ; diabète modéré équilibrée par régime et 1 comprimé 1/2 de glucidoral.

Evolution au bout de trois mois :

— E.C.G. inchangé.

— Pouls à 88.

Tolérance :

Pas d'angor, pas de douleur de membre inférieur droit, diabète stable.

• OBS. N° 9 :

Agé de quatre-vingts ans. Hémiplégie gauche par ramollissement chez un hypertendu athéromateux.

Artères dures au palper. Gérontoxon.

T.A. : 19-10.

Cœur : normal. E.C.G. : extrasystoles.

Evolution :

— T.A. : 23-9. Pouls : 66.

— A perdu 2 kg.

Tolérance :

Bonne, ni angor, ni diarrhée.

• OBS. N° 10 :

Agé de soixante ans. Syndrome pyramidal bilatéral et troubles cérébelleux. Origine vasculaire ou sclérose en plaques.

T.A. : 13-10. Pouls : 62. Artères souples.

Cœur : normal. E.C.G. : T plat en V6.

Evolution au bout de deux mois :

— A l'E.C.G. : T négatif dans les précordiales.

— Pouls, T.A. : stables.

Tolérance :

Bonne, ni angor, ni diarrhée.

Les résultats des *examens biologiques* des 10 malades du *groupe III* sont exposés dans les *Tableaux XIV, XV* et *XVI.*

N° obs.	Avant traitement	Premier mois	Deuxième mois	Troisième mois	Sixième mois
	T De T : 2,24 E 1,72 P : 2,34	T De T : 1,68 P : 1,72	T De T : 2,12 E 1,90 P : 2,24	T De T : 2,20 P : 2,02	T De T : 2,12 P : 2,12
2	T De T : 2,94 E 2,14 P : 2,50	T De T : 1,96 P : 2,06	T De T : 2,18 E 1,92 P : 2,26	T De T : 2,44 P : 2,44	T De T : 2,80 P : 2,92
3	T De T : 2,84 E 2,26 P : 2,52	T De T : 1,70 P : 1,66	T De T : 1,90 P : 1,76	T De T : 2,44 P : 2,12	T De T : 2,76 P : 2,92
4	T De T : 2,90 E 2,32 P : 2,69	T De T : 2 P : 1,88	T De T : 2,06 E 1,74 P : 2,14	T De T : 2,82 P : 4	
5	T De T : P : 2,68	T De T : 2,22 P : 2,12	T De T : 2,34 E P : 2,44 2		
6	T De T : 2,36 E 2,14 P : 2,24	T De T : 1,84 P : 1,80	T De T : 2,27 E 1,74 P : 2,16	T De T : 2,46 P : 2,26	T De T : 2,46 P : 2,50
7	T De T : 2,60 E 1,78 P : 2,45	T De T : 1,82 P : 2	T De T : 2 E 1,70 P : 2,26		
8	T De T : 2,82 E 1,76 P : 2,64	T De T : 1,76 P : 1,56	T De T : 2,08 E P : 2,04	T De T : 2,46 P : 2,44	
9	T De T : 2,66 E 1,66 P : 2,44	T De T : 1,86 P : 1,66	T De T : 2,12 E 1,64 P : 1,98	T De T : 2,22 P : 2,26	T De T : 2,12 P : 2,30
10	T De T : 3 E 2,30 P : 2,94	T De T : 2,40 P : 2,16	T De T : 2,46 E 2,02 P : 2,37	T De T : 2,70 P : 2,62	T De T : 2,60 P : 2,64

TABLEAU XIV : Cholestérol total en g/litre par les méthodes de De Traverse et de Pearson, et cholestérol estérifié, des malades du groupe III

T : Cholestérol total — E : Cholestérol estérifié
De T : Méthode de De Traverse — P : Méthode de Pearson

N° de l'Obs.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois	Quatrième mois	Cinquième mois	Sixième mois
1	6,30	7,80	8			7,20
2	10	8,20				7,90
3	8,50	9,20	7,50			6,20
4	13	9,60	15,20			
5		8				
6	7,10	8	6,40			6,80
7	7,80		7,10			
8	6,50	7,30	7,20			
9	7,60	5,90	6,40			
10	8,70	7	8,20			6,80

TABLEAU XV : Lipides totaux en g/litre des 10 malades du groupe III

N° Obs.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois	Sixième mois
1	KP : 23,2 H : 61,6	KP : 23,2 H : 15,2 D : 22,9	KP : 32,7 H : 17,4 D : 40,8	KP : 23,6 H : 57,2 D : 49,5
2	KP : 39,7 H : 67,5	KP : 28,4 H : 16,5 D : 45,5		KP : 37,7 H : 80,2 D : 26,3
3	KP : 36,7 H : 70,4	KP : 27,9 H : 22,5 D : 28,8	KP : 35,6 H : 20,6 D : 53,7	KP : 49,5 H : 90,4 D : 33,2
4	KP : 60,2 H : 99,5	KP : 35,6 H : 54,1 D : 33,7	KP : 77 H : 84,1 D : 88,6	
6	KP : 35,6 H : 55,8	KP : 29,6 H : 25 D : 19,7	KP : 40,8 H : 30,1 D : 46,8	KP : 48,2 H : 70 D : 23,2
7	KP : 24 H : 60,7	KP : 23,6 H : 10,8		
8	KP : 31,8 H : 51,1	KP : 20,4 H : 15,6 D : 18,5	KP : 25,9 H : 22,3 D : 38,7	
9	KP : 33,7 H : 51,6	KP : 18,7 H : 22,5 D : 16,7	KP : 15,9 H : 20 D : 37,6	KP : 36,6 H : 49,6 D : 21,1
10	KP : 32,7 H : 58,7	KP : 33,7 H : 25,9 D : 27,5	KP : 40,3 H : 31,7 D : 45	KP : 47,5 H : 69,5 D : 22,1

TABLEAU XVI : Tests de floculation des malades du groupe III
KP : Test de Kunkel-Phénol — H : Test de Burstein-Héparine
D : Test de Burstein-Dextran

Chez 8 malades, l'étude thérapeutique n'a pu être menée à terme.

Nous résumerons brièvement ces 8 observations :

- OBS. N° 1 :

Il s'agissait d'une diabétique hypertendue qui est sortie sur sa demande au bout d'un mois et demi de traitement.

La tolérance était bonne.

- OBS. N° 2 :

Une hémiplégie par ramollissement.

Sortie sur sa demande après un mois.

- OBS. N° 3 :

Hémiplégie par ramollissement chez un hypertendu éthylique. Traitement interrompu après un mois.

Tolérance bonne.

- OBS. N° 4 :

Hémichorée droite. Traitement interrompu du fait d'un transfert dans un service de neuro-psychiatrie pour récidive de crise de dépression mélancolique.

- OBS. N° 5 :

Aphasie de Wernicke.

Traitement interrompu au bout d'un mois.

Tolérance bonne.

- OBS. N° 6 :

Etat dépressif. Tendance syncopale. Traitement interrompu au onzième jour en raison d'une tachycardie à 12-8 (pouls avant traitement : 96). L'arrêt de la D-Thyroxine n'entraîne pas d'amélioration. Le pouls reste à 120, dix jours après l'arrêt. Pouls à 80.

- OBS. N° 7 :

Hémiplégie droite.

Traitement arrêté au bout d'un mois, à l'occasion d'un épisode grippal intercurrent avec bronchite. Tolérance bonne.

COMMENTAIRES DES RESULTATS BIOLOGIQUES DE LA PREMIERE ETUDE THERAPEUTIQUE DE LA D-THYROXINE

1) Etude du cholestérol total par la méthode de de Traverse

a) Dans la première phase de l'expérimentation, tous les malades ont reçu 2 comprimés par jour de D-Thyroxine, soit 4 mg par vingt-quatre heures. Le taux moyen de cholestérol total pour les 38 malades retenus était au départ de *2,81 g.*

Le premier contrôle a été fait au bout d'un mois. Le taux moyen du cholestérol total pour les mêmes malades était de *2,04 g,* soit une chute de 28 %.

A la fin du deuxième mois, le chiffre moyen du cholestérol total des 32 malades restants était de *2,31 g,* soit une remontée de 10 % par rapport au premier mois.

Ainsi, on a pu noter une réascension du taux de cholestérol total en dépit d'une dose équivalente de D-Thyroxine.

b) A la fin du deuxième mois, débute la deuxième phase d'expérimentation où les malades sont répartis en trois groupes :

— *Premier groupe :* 11 malades choisis au hasard, a reçu durant le troisième mois, 3 comprimés par jour de D-Thyroxine, soit 6 mg par vingt-quatre heures.

— *Le deuxième groupe :* 10 malades choisis au hasard, a continué à recevoir durant le troisième mois, 2 comprimés par jour de D-Thyroxine, soit 4 mg par vingt-quatre heures.

— *Le troisième groupe :* 9 malades (choisis au hasard), a reçu durant le troisième mois, 2 comprimés de placebo par jour.

Les contrôles cliniques et biologiques ont été faits au troisième mois.

Les résultats de cette étude sont résumés dans les deux courbes ci-jointes (fig. 4 et 5).

— La première courbe indique l'évolution du cholestérol total pour chacun des trois groupes de malades. Les chiffres donnés sont les chiffres réels du cholestérol total (voir *Tableau XVII*).

— La deuxièce courbe indique le pourcentage de chute du cholestérol total dans les trois groupes. Les chiffres choisis sont les pourcentages de chute par rapport au chiffre initial (voir *Tableau XVIII*).

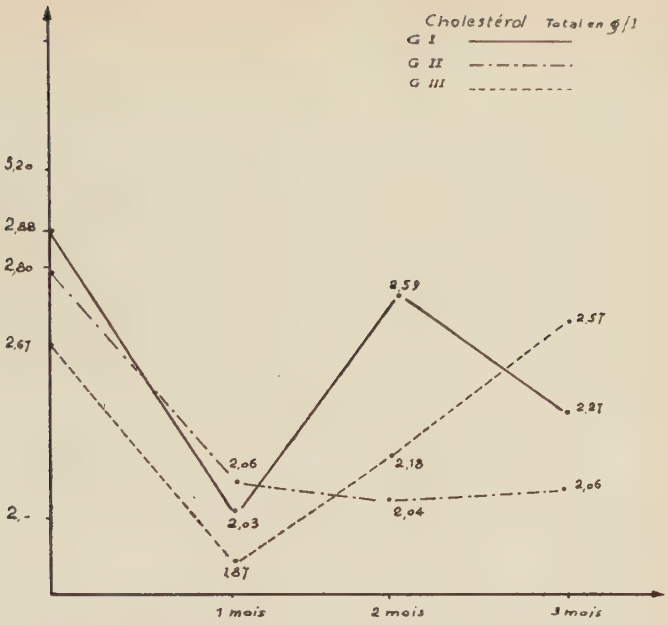


FIGURE 4 : Evolution de la cholestérolémie, sous l'effet du traitement par la D-Thyroxine, chez les malades des trois groupes de la première période d'expérimentation

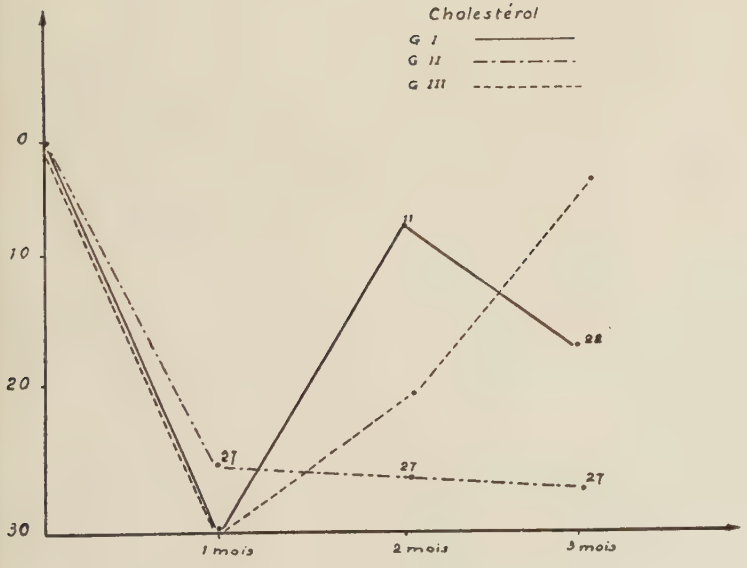


FIGURE 5 : Pourcentage de chute du cholestérol total par rapport au chiffre moyen initial, pour chacun des trois groupes

	Groupe I	Groupe II	Groupe III
Départ	2,88	2,79	2,67
1er mois	2,03	2,06	1,87
2ème mois	2,59	2,04	2,18
3ème mois	2,27	2,06	2,57

TABLEAU XVII : Chiffre de la moyenne de cholestérol total pour chacun des trois groupes de malades, cholestérolémie exprimée en g/litre

	Groupe I	Groupe II	Groupe III
1er mois	30 %	27 %	30 %
2ème mois	11 %	27 %	18 %
3ème mois	22 %	27 %	4 %

TABLEAU XVIII : Pourcentage de chute du cholestérol total par rapport au chiffre initial, pour chacun des trois groupes de la première période d'expérimentation

• COMMENTAIRES DE CES RÉSULTATS :

La chute du cholestérol total au premier mois semble suffisamment importante pour indiquer un effet indiscutable de la D-Thyroxine sur le taux du cholestérol total sérique. La remontée du cholestérol au deuxième mois, en dépit d'une dose équivalente de la D-Thyroxine, indique peut-être une certaine atténuation de l'effet du médicament. Aucune explication ne peut être fournie à ce phénomène.

L'étude des trois groupes de malades entreprise du deuxième au troisième mois révèle les faits suivants :

— *Dans le premier groupe* (3 comprimés par jour, soit 6 mg), on constate une nouvelle chute du taux de cholestérol.

— *Dans le deuxième groupe,* maintenu à la même dose (2 comprimés par jour, soit 4 mg), les chiffres du troisième mois varient peu par rapport au deuxième mois.

— *Enfin, dans le troisième groupe,* qui reçoit des comprimés placebo, on constate une remontée du cholestérol aux chiffres initiaux.

2) Etude du cholestérol estérifié

Le taux d'estérification du cholestérol a été étudié avant traitement et après deux mois de traitement par 4 mg quotidiens de D-Thyroxine.

Le chiffre moyen obtenu sur 40 malades avant traitement était de 73 ‰.

Le chiffre moyen sur 32 malades après deux mois de traitement était de 79 ‰.

On peut donc conclure que le pourcentage d'estérification du cholestérol n'a pas varié de façon significative sous l'influence du traitement.

3) Etude des lipides totaux

Le dosage des lipides totaux avant traitement a montré un chiffre moyen sur 30 malades de *8,05 g/l.*

Après deux mois de traitement à 4 mg par vingt-quatre heures de la D-Thyroxine, le chiffre moyen des lipides totaux sur les 30 malades était de *7,80 g/l,* soit une baisse de 3 % qui n'apparaît pas significative.

Toutefois, il faut remarquer que le taux des lipides totaux s'est modifié de façon très variable selon les malades. Ainsi, par exemple, presque tous les malades dont le taux était au départ supérieur à 9 g/litre, ont vu leur chiffre s'abaisser au deuxième mois de façon sensible (de 9,8 g/l à 7,80 g/l en moyenne). A l'inverse, les malades dont le chiffre de lipides totaux était inférieur à 7 g/l ont vu leur chiffre s'élever après deux mois de traitement (6,3 g/l à 7,2 g/l en moyenne).

L'étude au *troisième mois,* en fonction des trois groupes de malades, n'a pas montré de modification significative des lipides totaux dans un groupe plus que dans l'autre.

L'action de la D-Thyroxine sur les lipides totaux est difficile à établir. Il semble qu'on obtienne plutôt un abaissement lorsque les chiffres de départ sont élevés.

4) Etude des tests de floculation

a) *Test de Burstein-héparine :* avant traitement, le chiffre moyen était de *71,12.*

Après deux mois de traitement à 4 mg par jour de D-Thyroxine, le chiffre moyen était de *22,2*.

Il s'est donc produit une diminution très importante de la floculation : chute de 69 %.

Au troisième mois, on constate que cette diminution de la floculation, selon la méthode de Burstein, s'est maintenue, sauf dans le groupe placebo où il existe une réascension indiscutable.

b) *Test de Kunkel-phénol :* on n'observe pas au deuxième mois d'abaissement de la floculation par cette méthode :

— avant traitement : 30,6 ;

— après deux mois : 29,9.

L'action de la D-Thyroxine a paru surtout spectaculaire sur le test de Burstein-héparine.

COMMENTAIRES DES ELEMENTS DE SURVEILLANCE CLINIQUE DES MALADES DE LA PREMIERE ETUDE THERAPEUTIQUE DE LA D-THYROXINE

Etude de la tolérance

Tous les malades étudiés ont été régulièrement surveillés.

1) *Du point de vue cardiaque :* aucun de nos malades n'a présenté de crises d'angine de poitrine, ni de modification significative de l'électrocardiogramme, sauf dans un cas où l'on a constaté, au troisième mois, une aggravation des signes électriques avec apparition d'un bloc de branche gauche, mais il s'agissait d'une femme de soixante-dix-huit ans, présentant avant le traitement une atteinte cardiaque déjà importante et qui a fait en cours de traitement une thrombose artérielle fémorale. Signalons qu'avant traitement, 8 de ces malades présentaient des signes électriques d'atteinte coronarienne.

Deux fois nous avons constaté une accélération du pouls qui, dans un cas, nous a incités à arrêter le traitement. Le pouls était passé de 96 à 128 et est revenu à 80 dix jours après l'arrêt du traitement.

A deux ou trois reprises, nous avons constaté également l'apparition d'extra-systoles transitoires bénignes.

Nous n'avons constaté aucune modification de la tension artérielle durant le traitement.

2) *Du point de vue vasculaire,* il faut signaler : 1 cas de thrombose artérielle fémorale, survenue au troisième mois de traitement, ayant évolué vers la nécrose ischémique du membre et la mort malgré l'amputation. Il s'agit de la malade précédemment évoquée.

Chez 2 malades s'est produit une aggravation subite des signes neurologiques, sans doute en rapport avec une nouvelle localisation vasculaire cérébrale. Dans les deux cas, les signes furent régressifs en quelques semaines et il est improbable que le traitement par la D-Thyroxine ait eu une influence quelconque sur les épisodes vasculaires, mais il est naturellement impossible de l'affirmer.

3) *Le poids* des malades n'a pas varié de façon significative durant le traitement. Les modifications de poids n'ont jamais dépassé 2 kg en plus ou en moins.

4) *Du point de vue digestif,* le traitement nous a paru bien supporté par l'estomac. A trois reprises, nous avons constaté des épisodes diarrhéiques transitoires et bénins.

5) *Du point de vue neuro-psychiatrique,* il faut signaler un épisode dépressif chez une psychopathe, probablement sans rapport avec le traitement.

6) *Enfin, signalons* qu'une des malades a présenté au troisième mois un ictère. Les signes biologiques et cliniques étaient en faveur d'un ictère par rétention intra-hépatique cholangiolytique.

Deuxième période d'expérimentation

Nous exposerons maintenant les résultats biologiques et cliniques des essais de la *seconde étude thérapeutique* de la D-Thyroxine, destinée à préciser la posologie optima.

Les buts de cette seconde étude thérapeutique sont :
— de préciser la dose journalière la plus efficace ;
— d'établir les avantages et les inconvénients du traitement continu et du traitement discontinu ;
— de préciser la tolérance du médicament, les indications et surtout les contre-indications.

Les critères de sélection des malades sont identiques à ceux de la première période d'expérimentation. 31 malades ont été choisis selon les critères suivants :

1) Possibilité de suivre un traitement prolongé, en principe 3 mois pour les malades des groupes I et II, un an pour les malades du groupe III.

2) Cholestérolémie supérieure à 2,40 g ; les dosages étant pratiqués par la méthode de De Traverse.

3) Absence de signes cliniques et électriques de cardiopathie ischémique.

4) Enfin aucune modification n'a été apportée tant à l'activité physique ou intellectuelle, qu'à l'alimentation des malades traités.

POSOLOGIE ET ELEMENTS DE SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LA D-THYROXINE DES 31 MALADES SELECTIONNES

Les malades ont été répartis en trois groupes.

- Groupe I : *10 malades* qui ont reçu *20 jours par mois, pendant 3 mois,* trois comprimés par jour, soit *6 mg par jour* de D-Thyroxine en 3 prises.

  On a cherché à connaître :
  — la rapidité d'action du médicament ;
  — les modalités de réascension du cholestérol.

Pour ce faire, *un bilan biologique* portant sur

a) Le *Cholestérol total* par la méthode de De Traverse.

b) Le *Cholestérol estérifié.*

c) Les *lipides totaux,*
— test de Kunkel Phénol.

d) Les *tests de floculation,*
— test de Burstein

a été pratiqué :

— avant le traitement ;
— au 10e jour de la première cure de 20 jours ;
— et dans les périodes intermédiaires d'arrêt de la thérapeutique pour juger de la vitesse de réascension du cholestérol.

Les dosages ont été effectués
— 6 jours après arrêt ;
— 10 jours après arrêt ;
— 2 jours après arrêt.

La surveillance a porté sur :

a) Le pouls ;

b) La tension artérielle ;

c) Le poids ;

d) Le dépistage d'éventuelles intolérances
— cardio-vasculaire : tachycardie
— digestive : diarrhée
— psychique : nervosité.

Des électro-cardiogrammes ont été pratiqués au cours du traitement dans le but de déceler d'éventuelles modifications.

• Le Groupe II se compose de 12 malades qui ont reçu *20 jours par mois, pendant 3 mois,* 2 comprimés de D-Thyroxine soit *4 mg par jour* en deux prises.

On a cherché à savoir si cette dose de 4 mg était mieux tolérée, aussi efficace que la dose de 6 mg.

La vitesse de réascension du cholestérol et autres réactions, après arrêt de la thérapeutique a été étudiée par des contrôles biologiques pratiqués :

— 10 jours après arrêt de la première cure ;
— 7 jours après arrêt de la deuxième cure ;
— 10 jours après arrêt de la troisième cure.

Les éléments de surveillance clinique pour ce groupe II sont les mêmes que pour le groupe précédent.

Ainsi pour les 10 malades du groupe I et les 12 malades du groupe II, il s'agit d'un traitement discontinu de 20 jours par mois.

- Le Groupe III se compose de 9 malades recevant *tous les jours pendant une période de 1 an,* 2 comprimés par jour, soit *4 mg par jour* de D-Thyroxine.

  Un bilan biologique est pratiqué régulièrement tous les mois.

Nous exposerons ici les observations cliniques, puis biologiques des malades de la deuxième série d'expérimentation.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Groupe I

Il comporte 10 malades.

- OBS. N° 1 :

Agé de trente-quatre ans. Hémiplégie gauche par abcès métastatique prérolandique opéré. Origine indéterminée.

Artères périphériques souples.

Pouls : 80. T.A. : 14-8.

Cœur et E.C.G. : normaux.

Evolution sous traitement :

— Discrète accélération du pouls : 94.

— T.A. et cœur inchangés.

Tolérance :

Bonne.

- OBS. N° 2 :

Agé de soixante-huit ans. Hémiplégie gauche.

Artères dures, sonnette humérale.

Pouls : 80. T.A. : 14-9.

Cœur et E.C.G. : normaux.

Evolution sous traitement :

Rien à signaler.

Tolérance :

Bonne. Pas de diarrhée, pas de tachycardie.

- OBS. N° 3 :

Agé de soixante et onze ans. Artérite des membres inférieurs, amputation de la jambe gauche, artères scléreuses, sonnette humérale. Sur les radiographies, calcification des artères fémorales, cubitales, arcades palmaires.

T.A. : 21-10. Pouls : 80.

Cœur : souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle.

E.C.G. : hypertrophie ventriculaire gauche, pas de signe de coronarite.

Evolution sous traitement :

Au cours des deux premiers mois, pouls, T.A., cœur non modifiés. On note un amaigrissement.

Au cours du troisième mois, apparition de troubles psychiques à type de désorientation temporo-spatiale.

Après l'arrêt du traitement, l'état général s'est altéré. Décès.

Tolérance :

Nervosité.

- OBS. N° 4 :

Agé de quarante-cinq ans. Hémiplégie droite avec aphasie chez un hypertendu non traité par hématome spontané opéré.

Artères très dures, sonnette humérale.

T.A. : 17-10. Pouls : 95. Cœur régulier ; éclat de B2.

E.C.G. : surcharge du ventricule gauche.

Evolution sous traitement :

Pouls, poids : stables.

Tolérance :

Bonne.

- OBS. N° 5 :

Agé de soixante-sept ans. Hémiplégie gauche chez un hypertendu.

Artères scléreuses, sonnette humérale, souffle systolique au niveau des deux artères fémorales au triangle de Scarpa.

T.A. : 18-8. Pouls : 86.

Cœur : souffle diastolique au foyer aortique.

E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Pouls, T.A. : stables.

Tolérance :

Bonne.

- OBS. N° 6 :

Hémiplégie gauche.

Artères dures mais perméables.

T.A. : 12-7. Pouls : 100.

Cœur : bruits normaux. E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

— Pouls stable à 100.

— T.A. variable : 15-8, 20-10, 14-8.

Tolérance :

Deux épisodes de diarrhée vite régressive après arrêt du traitement pendant vingt-quatre heures.

• OBS. N° 7 :

Agé de cinquante-huit ans. Hémiplégie gauche par thrombose partielle de la carotide.

Artères scléreuses.

Pouls : 85. T.A. : 13-8.

Cœur : bruits normaux, pas de souffle.

E.C.G. : normal, malgré antécédents de précordialgies brèves, vives, sans irradiation.

Etat para-diabétique traité par régime et glucidoral.

Evolution sous traitement :

— Pouls et T.A. inchangés.

Tolérance :

Précordialgies au cinquième jour de la première cure, cédation avec 1 comprimé de Trinitine. Précordialgies fugaces au dixième jour de la deuxième cure de vingt jours. Pas de modification de l'E.C.G.

• OBS. N° 8 :

Agé de cinquante-cinq ans. Sclérose en plaques.

T.A. : 16-10. Pouls : 104.

Artères sinueuses dures mais perméables.

Cœur et E.C.G. normaux.

Evolution sous traitement :

— Petite baisse de la T.A. : 13-8.

— Pouls inchangé.

— Amaigrissement important.

Tolérance :

Anxiété, pas de diarrhée, pas d'angor.

• OBS. N° 9 :

Agé de soixante-huit ans. Hémiplégie gauche plus troubles psychiques.

T.A. : 15-9. Pouls : 80.

Cœur : bruits normaux, pas de souffle.

Evolution sous traitement :

— Pas de modification du pouls.

— La T.A. a été variable : 22-12, 16-8.

— Pas de modification de l'E.C.G.

— A perdu 3 kg.

Tolérance :

Episode de diarrhée.

• OBS. N° 10 :

Agé de soixante-trois ans. Hémiplégie gauche. Syndrome extra-pyramidal gauche discret.

Artères relativement souples, perméables.

Pouls : 70. T.A. : 14-7.
Cœur régulier. Pas de souffle. E.C.G. normal.

Evolution :

— Pouls : 80. T.A. : 13-8.
— Sortie sur sa demande au cours du deuxième mois.

Tolérance :

Pas de diarrhée, pas d'angor.
Anxiété.

Les résultats des examens biologiques des 10 malades du *groupe I* sont exposés dans les *Tableaux XIX, XX* et *XXI.*

N° Obs.	Avant traitement		Première cure de 20 jours				Deuxième cure		Troisième cure	
			Autour de 10 j.		6 j. après arrêt		10 j. après arrêt		2 j. après arrêt	
	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E
1	2,32	1,72	2,70	2,05	1,16	0,79	1,92	1,34	2,32	1,60
2	3,54	2,52	1,54	1,14	2,54	1,91	3,49	2,44	2,76	2,07
3	4,12	3,11	2,38	1,67	3,26	2,35	2,92	2,10	4,06	2,92
4	3,91	3,06	1,90	1,48	1,88	1,38	2,54	1,78	2,52	1,77
5	3,94		2,25			4,27				
6	4,24	2,32	2,63	1,89	2,10	1,64	3,08	2,28	2,76	2,10
7	6,15	4,62	2,94	2,06	3,65	2,81	4,59	3,45	3,97	3,02
8	3,85	3,10	1,95	1,39	2,12	1,49	3,55	2,49	3,57	2,50
9	4,54	3,50	2,59	2	1,99	1,43	3,36	2,52	4,25	3,23
10	3,04	2,22	1,77	1,33	2,06	1,57				

TABLEAU XIX : Cholestérol total en g/litre par la méthode de De Traverse et cholestérol estérifié, des malades du groupe I

T : Cholestérol total — E : Cholestérol estérifié

N° Obs.	Avant traitement	Première cure de 20 jours		Deuxième cure de 20 j.	Troisième cure de 20 j.
		Au bout de 10 j.	10 j. après arrêt	10 j. après arrêt	2 j. après arrêt
1	6,9	7	2,6	4,3	5,4
2	9,3	6	6,1	8,9	5,7
3	10,9	5,6	4,9	8,6	11,5
4	9,1	5,7	3,8	5,8	5,4
5	8,9	5,1		8,2	
6	10,5	7,2	5,1	7,3	7,6
7	15,8	10	8,5	10,5	11,4
8	11,7	5,5	5,4	8,6	10,9
9	10,5	5,4	5,3	8,1	10
10	6,7	5,9	5		

TABLEAU XX : Lipides totaux en g/litre des malades du groupe I

N° Obs.	Avant traitement		Première cure de 20 jours				Deuxième cure de 20 j.		Troisième cure de 20 j.	
			Au bout de 10 j. de traitement		6 j. après arrêt		10 j. après arrêt		2 j. après arrêt	
1	KP 59	BH 30	KP 94	BH 40	KP 40	BH 25	KP 37	BH 34	KP 51	BH 43
2	91	43	45	30	94	43	114	49	81	52
3	110	54	60	43	78	50	102	52	111	80
4	98	65	50	46	45	33	63	42	46	43
5	109	35	50	34			142	61		
6	131	52	54	38	69	35	66	46	67	52
7	196	84	104	57	82	54	178	89	104	78
8	75	58	50	41	64	42	70	37	79	71
9	131	50	80	44	66	38	104	47	128	63
10	72	36	52	34	54	34				

TABLEAU XXI : Tests de floculation des malades du groupe I

KP : Test de Kunkel-Phénol — BH : Test de Burstein-Héparine

Groupe II

Il comporte 12 malades.

• OBS. N° 1 :

Agé de cinquante-huit ans. Hémiplégie droite par hématome intra-cérébral spontané opéré.

Artères souples au palper, perméables.

Cœur normal.

Pouls : 80. T.A. : 14-8.

E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

— T.A. inchangée.

— Poids stable.

Tolérance :

Bonne, pas de nausée, pas de diarrhée, pas d'angor.

• OBS. N° 2 :

Agé de soixante-dix-huit ans. Hémiplégie gauche, désorientation temporo-spatiale, surdité, glaucome de l'œil droit.

Artères dures, cœur régulier : 76, petit souffle systolique de pointe.

E.C.G. : normal. T.A. : 11-7.

Evolution sous traitement :

Tension et pouls inchangés.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 3 :

Agé de soixante-dix ans. Hémiplégie droite, obésité.

Artères relativement souples.

Cœur : bruits sourds, souffle systolique de pointe discret.

T.A. : 13-9. Pouls : 80. E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Rien à signaler.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 4 :

Agé de trente-deux ans. Paraplégie par arachnoïdite tuberculeuse.

Artères normales au palper, toutes perméables.

T.A. : 12-8. Pouls : 80.

Cœur : normal. E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Rien à signaler.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 5 :

Agé de soixante-six ans. Hémiplégie droite avec aphasie, antécédents syphilitiques, B.W. +++.

Nelson dans le sang : 100 %.

Artères normales au palper.

Pouls : 70. T.A. : 16-9.

Cœur : bruits normaux, pas de souffle.

E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Pouls et T.A. stables.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 6 :

Agé de cinquante-neuf ans. Hémiplégie droite avec aphasie par embolie chez une mitrale. Artères relativement souples, perméables.

Cœur : arythmie. Pouls : 120.

Souffle systolique apexien irradiant dans l'aisselle. Dédoublement de B2.

Souffle systolique de base.

E.C.G. : tachyarythmie complète.

T.A. : 11-6.

Evolution sous traitement :

On ne note pas de modification du pouls qui est maintenant à 90 par la digitaline.

— T.A. stable. E.C.G. identique.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 7 :

Agé de soixante-deux ans. Maladie de Steinert, obésité, diabète, cataracte de l'œil gauche.

Artères normales au palper.

Pouls lent à 60. T.A. : 15-9.

Cœur : pas de modification des bruits.

E.C.G. : inversion de T dans les précordiales gauches.

Evolution sous traitement :

Rien à signaler.

Tolérance :

Bonne, pas de tachycardie.

• OBS. N° 8 :

Agé de soixante-quinze ans. Hémiplégie droite.

Artères dures au palper. Pouls pédieux tibiaux postérieurs non perçus.

Cœur : bruits normaux, pas de souffle.

E.C.G. : normal.

T.A. : 14-8. Pouls régulier à 80.

Evolution sous traitement :

— Tension et pouls stables pendant les deux premiers mois.

— Etat neurologique inchangé. Au cours de la troisième cure sont apparus des troubles psychiques à type de désorientation temporo-spatiale, obnubilation, état sub-comateux, pas d'extension du déficit musculaire. Les troubles ont régressé, mais la malade demeure un peu confuse.

Tolérance :

Pas d'angor, pas de diarrhée.

- OBS. N° 9 :

Agé de soixante-douze ans. Hémiplégie gauche.

Artères scléreuses, sonnette humérale.

T.A. : 10-7. Pouls : 93.

Cœur : arythmie complète.

E.C.G. : disparition de l'axe P :

Tachyarythmie.

Evolution sous traitement :

— T.A. inchangée : 10-6.

— Pas de crise de tachycardie.

Tolérance :

Bonne, pas d'angor.

- OBS. N° 10 :

Agé de cinquante-sept ans. Hémiplégie droite chez une hypertendue obèse.

Artères scléreuses, pouls pédieux, tibiaux non perçus.

T.A. actuelle : 11-6. Pouls : 80.

Cœur : bruits sourds, pas de souffle.

E.C.G. : microvoltage.

Evolution :

Pouls et T.A. stables, poids inchangé.

Tolérance :

Petite majoration d'une anxiété existant avant le début du traitement.

- OBS. N° 11 :

Agé de quatre-vingt-huit ans. Hémiplégie droite avec aphasie, pleurer spasmodique, obésité, goutte.

Artères très dures, sonnette humérale.

Pouls : 70. T.A. : 14-8.

Cœur : normal. E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Au cours des deux premiers mois, aucun incident particulier ; au cours du troisième mois, arrêt du traitement à cause d'une altération de l'état général, refus de s'alimenter, chute tensionnelle à 8-5, sans signe d'infarctus du myocarde. Décès.

• OBS. N° 12 :

Hémiplégie gauche chez un hypertendu connu. Anxieux.
Artères scléreuses, sonnette humérale.
T.A. : 16-10. Pouls : 84.
Cœur : pas de souffle.
E.C.G. : extrasystoles, tachycardie régulière.

Evolution sous traitement :

Au cours du troisième mois, poussée de tachycardie à 130, diarrhée, cédation des troubles au bout de deux jours d'arrêt de traitement. Reprise du traitement après un arrêt d'une semaine. Pas d'incident par la suite. Chez ce malade anxieux en permanence, on a pu noter des périodes de nervosité avec pleurs.

Les résultats des examens biologiques des malades du *groupe II* sont exposés dans les *Tableaux XXII, XXIII* et *XXIV.*

N° de l'Obs.	Avant traitement		Première cure de 20 j. 10 j. après arrêt		Deuxième cure de 20 j. 7 j. après arrêt		Troisième cure de 20 j. 10 j. après arrêt	
	T	E	T	E	T	E	T	E
1	3,81	2,90	3,28	2,56	3,44	2,58	2,76	2,10
2	3,57	2,64	3,24	2,30	2,81	2,02	2,80	1,96
3	5,65	4,12			3,42	2,39	3,10	2,23
4	3,06	2,39	3	2,29	2,23	1,68	2,05	1,54
5	3,71	4,47	2,78	3,44	5,15	3,92	4,12	3,05
6	4,62	3,51			3,21	2,44	3,32	2,42
7	3,75	2,78			2,80	2,07	3,07	2,18
8	3,81	2,67	3,51	2,43	2,41	1,69	2,30	1,56
9	3,08	2,25			2,94	2,12	2,76	1,93
10	3,42	2,39	2,97	2,08	2,75	1,98		
11	3,44	2,44	2,75	2,09	1,90	1,39		
12	5,44	3,86	2,74	1,95	2,44	1,78	2,17	1,54

TABLEAU XXII : Cholestérol total en g/litre par la méthode de De Traverse et cholestérol estérifié, des 12 malades du groupe II

T : Cholestérol total par la méthode de De Traverse — E : Cholestérol estérifié

N° de l'observ.	Avant traitement	Première cure de 20 jours 10 jours après arrêt	Deuxième cure de 20 jours 7 jours après arrêt
1	8,6	7,5	6,4
2	8	7,4	7,2
3	11,3		6,4
4	8	7,9	5,8
5	8,8	10,8	9,7
6	8,8		6,9
7	9,1		4,9
8	8,4	8,6	6,6
9	7,4		6,3
10	8	7,9	6,9
11	8,6	6,9	3,5
12	9,4	6,8	5,6

TABLEAU XXIII : Lipides totaux en g/litre des 12 malades du groupe II

N° de l'observ.	Avant traitement		Première cure de 20 jours 10 jours après arrêt		Deuxième cure de 20 jours 7 jours après arrêt	
	KP	BH	KP	BH	KP	BH
1	74	48	84	52	102	44
2	111	49	66	50	72	46
3	155	53	160	60	92	41
4	98	42	89	51	55	46
5	94	47	146	56	146	50
6	147	55			104	40
7	100	50			76	34
8	119	47	76	59	70	40
9	64	55			74	46
10	91	48	76	49	66	42
11	115	48	96	46	41	32
12	138	56	84	38	80	39

TABLEAU XXIV : Tests de floculation des 12 malades du groupe II

KP : Test de Kunkel-Phénol — BH : Test de Burstein-Héparine

Groupe III

Il comporte 9 malades.

• OBS. N° 1 :

Agé de soixante-six ans. Hémiplégie gauche, obésité, séquelles trophiques de fractures de jambe gauche.

Artères relativement souples, perméables.

T.A. : 19-10. Pouls : 90.

Bruits de cœur normaux, pas de souffle.

E.C.G. : normal.

Evolution :

Pouls, poids inchangés.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 2 :

Agé de soixante et un ans. Hémiplégie gauche, artérite des membres inférieurs, artères dures, pouls fémoraux faibles, tibiaux et pédieux non perçus.

T.A. : 13-8. Pouls : 82.

Cœur : bruits normaux. Pas de souffle.

E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Instabilité de la tension, poussée à 17-10. E.C.G. : extrasystoles ventriculaires.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 3 :

Agé de soixante-quatre ans. Hémiplégie droite avec aphasie vite régressive.

Artères normales, perméables.

T.A. : 17-10. Pouls : 80.

Cœur : normal. E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Rien de particulier le premier mois ; au cours du deuxième mois, infection urinaire sévère avec hyperthermie, état neurologique inchangé.

— E.C.G. normal.

— Régression après traitement antibiotique.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 4 :

Agé de soixante-huit ans. Hémiplégie gauche avec une hypertendue traitée.

Artères dures, grosse aorte déroulée et calcifiée à la radiographie.

Pouls : 85. T.A. : 16-10.

Bruits du cœur normaux, pas de souffle.

E.C.G. : normal.

Evolution :

Rien à signaler le premier mois. Au cours du deuxième mois, on note une altération de l'état général avec troubles digestifs ne semblant pas en rapport avec la thérapeutique.

Tolérance :

Une crise de tachycardie régulière à 100 ayant cédé rapidement après un jour d'arrêt de traitement.

Pas de diarrhée, pas d'angor.

- OBS. N° 5 :

Agé de soixante-neuf ans. Hémiplégie droite avec aphasie, antécédents d'épisodes hémiparétiques résolutifs avec troubles de la parole et de la vision.

Artères scléreuses, pouls tibiaux, pédieux abolis.

T.A. : 15-7. Pouls : 100.

Cœur rapide, régulier, pas de souffle.

E.C.G. : tachycardie sinusale régulière.

Evolution :

T.A. et pouls stables.

Tolérance :

Bonne, pas de palpitation.

- OBS. N° 6 :

Agé de soixante-deux ans. Quadriplégie spasmodique à prédominance paraplégique d'origine indéterminée, obésité.

Pouls : 60. T.A. : 16-8.

Cœur : bruits sourds, bradycardie.

E.C.G. : extrasystoles ventriculaires.

Evolution sous traitement :

Pouls inchangé.

Tolérance :

Bonne.

- OBS. N° 7 :

Agé de cinquante-huit ans. Hémiplégie gauche.

Artères scléreuses, pouls tibiaux pédieux non perçus, mais bonne trophicité des membres inférieurs.

T.A. : 13-8. Pouls : 75.

Cœur : normal à l'auscultation.

E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement :

Rien à signaler.

Tolérance :

Bonne.

• OBS. N° 8 :

Agée de soixante-quatorze ans. Hémiplégie droite, puis gauche chez une hypertendue, maigreur.

Artères scléreuses, sonnette humérale.

Troubles trophiques des membres inférieurs.

T.A. : 17-9. Pouls : 90.

Cœur : souffle systolique de pointe.

E.C.G. : normal.

Evolution sous traitement : tolérance :

— Une crise de tachycardie à 120 avec nervosité, cédation rapide après arrêt du traitement pendant deux jours.

— Pouls et psychisme normaux par la suite.

• OBS. N° 9 :

Agé de cinquante-quatre ans. Hémiplégie gauche par thrombose partielle de la carotide interne droite.

Artères scléreuses, sonnette humérale.

T.A. : 13-9. Pouls : 65.

Cœur : normal. E.C.G. : normal.

Evolution :

Régression rapide du déficit moteur.

Sort sur sa demande au bout d'un mois de traitement.

Tolérance :

Bonne.

Les résultats des examens biologiques des malades du *groupe III* sont exposés dans les *Tableaux XXV, XXVI* et *XXVII.*

N° de l'Obs.	Avant traitement		Premier mois après 30 j. de traitement		Deuxième mois après 30 j. de traitement		Troisième mois après 30 j. de traitement	
	T	E	T	E	T	E	T	E
1	3,82	2,75	3,12	2,37	2,77	1,99		
2	3,29	2,53	2,96	2,22	2,91	2,18		
3	2,86	2,17	1,61	1,18			3,22	2,25
4	3,02	2,33	1,95	1,40	3,16	2,21	3,59	2,62
5	2,75	2,03	2,18	1,61	2,70	1,92	2,50	1,80
6	3,26	2,45	2,78	2,11	2,38	1,79		
7	2,79	2,09	2,61	1,83	2,38	1,79		
8	3,32	2,49	3,31	2,42	3,11	2,33	3,47	2,53
9	3,82	2,75	2,55	1,89				

TABLEAU XXV : Cholestérol total en g/litre par la méthode de De Traverse et cholestérol estérifié, des malades du groupe III

T : Cholestérol total par la méthode de De Traverse — E : Cholestérol estérifié

N° de l'Observ.	Avant traitement		Deuxième mois		Troisième mois	
	KP	BH	KP	BH	KP	BH
1	107	47	92	48		
2	94	50	86	48		
3	73	34			84	50
4	76	33	92	56	110	60
5	68	38	68	48	64	46
6	116	51	68	36		
7	54	26				
8	112	49	112	54	98	58
9	54	32				

TABLEAU XXVI : Tests de floculation des malades du groupe III de la seconde période d'expérimentation

KP : Test de Kunkel-Phénol — BH : Test de Burstein-Héparine

N° de l'observ.	Avant traitement	Deuxième mois	Troisième mois
1	7,1	8,30	
2	8,9	7,95	
3	5,8	8,20	
4	5,2	7	8,45
5	6,4	6,80	9,80
6	9,1	5,45	
7	8,2		
8	4,3	9,5	10
9	6,1		

TABLEAU XXVII : Lipides totaux en g/litre des malades du groupe III de la seconde période d'expérimentation

COMMENTAIRES SUR LES RESULTATS BIOLOGIQUES DE LA SECONDE ETUDE THERAPEUTIQUE DE LA D-THYROXINE

1) Etude du cholestérol total

1) Dans le groupe de malades ayant reçu 6 mg/jour de D-Thyroxine, 20 jours par mois, on observe une chute du cholestérol total très importante, après seulement 10 jours de traitement (42,5 %). Il semble donc qu'avec cette dose la baisse du cholestérol circulant soit rapide et intense.

Nous avons cherché à savoir si le cholestérol total s'élevait à nouveau lorsqu'on arrêtait le traitement après 20 jours de cure. Six jours après arrêt, la réascension était minime (2,30 g/litre contre 2,25 g/litre). Dix jours après arrêt (deuxième cure) la réascension était un peu plus importante (3,30 g/litre de cholestérol total soit une élévation de 15 %).

Voir *Tableau XXVIII* et *figure 6*.

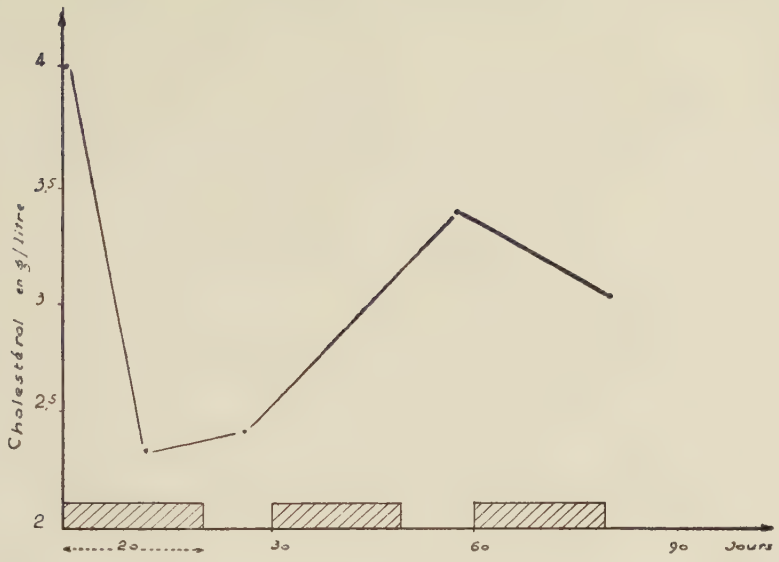


FIGURE 6 : Evolution de la cholestérolémie sous l'effet du traitement de la D-Thyroxine, chez les malades du groupe I de la seconde période d'expérimentation

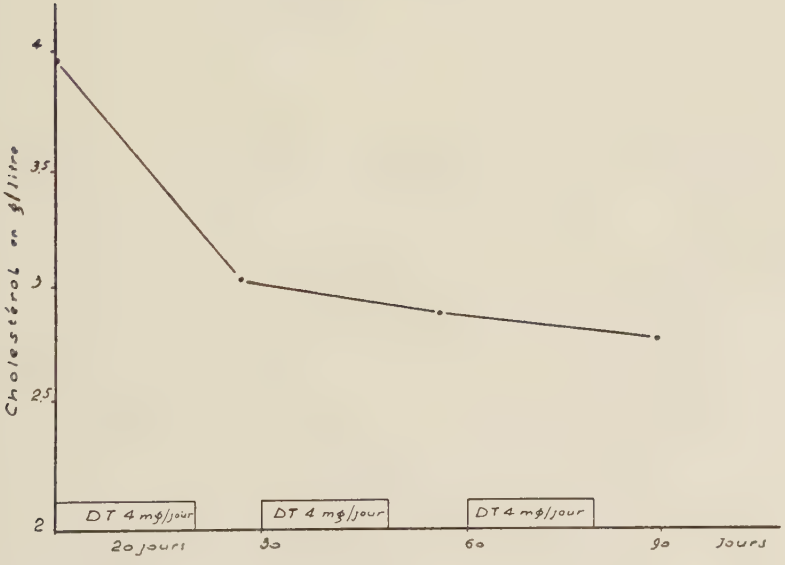


FIGURE 7 : Evolution de la cholestérolémie sous l'effet du traitement par la D-Thyroxine, chez les malades du groupe II de la seconde période d'expérimentation

On peut donc conclure que, après arrêt du traitement par la D-Thyroxine, le cholestérol total circulant s'élève progressivement à partir du huitième jour environ, mais reste sans doute inférieur au chiffre de départ pendant plusieurs semaines.

2) Des constatations voisines ont été faites chez les malades du groupe II recevant seulement 4 mg par jour de D-Thyroxine pendant 20 jours par mois.

Dix jours après arrêt du traitement, le cholestérol total était encore nettement inférieur au chiffre de départ (chute de 23 %) (voir *Tableau XXIX*).

Les résultats ont été confirmés à trois reprises successives ; après la troisième cure le pourcentage de chute du cholestérol 10 jours après arrêt de la cure était encore de 28 % par rapport au chiffre initial.

Il semble donc qu'un traitement de 20 jours par mois, soit suffisant pour obtenir une baisse stable du cholestérol total circulant. 10 jours d'arrêt du traitement ne sont pas suffisants pour permettre une élévation importante du taux du cholestérol.

Le pourcentage de chute n'est pas beaucoup plus important chez les malades qui recevaient 6 mg/jour (groupe I) pendant la cure, au lieu de 4 mg/jour (groupe II). Il semble qu'une dose de 4 mg soit suffisante en cas de traitement discontinu ; l'accoutumance au traitement est en effet moins importante que lors du traitement continu.

2) Etude du cholestérol estérifié

Le taux d'estérification du cholestérol n'a pas varié de façon significative sous l'effet du traitement :

— le chiffre moyen obtenu pour les malades du groupe I était avant traitement de 73 % ;

— le chiffre moyen au bout de 10 jours de traitement était de 72,5 %, et à la fin de la troisième cure le taux moyen d'estérification était de 80 % (voir *Tableau XXVIII*).

Pour les malades du groupe II (recevant 4 mg/jour de D-Thyroxine) les résultats sont semblables :

— taux moyen avant traitement 74 % ;

— taux moyen au bout de la deuxième cure : 71 %.

Donc, peu de variation du pourcentage d'estérification sous l'effet du traitement.

Voir *Tableau XXIX*.

	Avant traitement	Première cure			Deuxième cure 10 jours après arrêt	Troisième cure 2 jours après arrêt	Pourcentage de chute par rapport au taux initial
		Au bout de 10 jours de traitement	Pourcentage de chute	6 jours après arrêt			
Cholestérol total (en g/l)	3,96	2,25	42,5 %	2,30	3,30	3,01	23 %
Cholestérol estérifié	2,9	1,65		1,70	2,30	2,4	
C. estérifié / C. total	73 %	72,5 %	0,5 %	78 %	70 %	80 %	
Lipides totaux (en g/l)	9,93	6,34	36,5 %	5,3	7,05	8,6	14 %
Kunkel Phénol	107,2	63,9	43 %	70,2	97,3	83,3	23,8 %
Burnstein-Héparine	50	40,7	20 %	39,3	53,3	61,5	19,5 %

TABLEAU XXVIII : Résultats des examens biologiques pour les malades du groupe I de la seconde période d'expérimentation

	Avant traitement	Première cure de 20 j.		Deuxième cure de 20 j.		Troisième cure de 20 j.	
		10 j. après arrêt	Pourcentage de chute	7 j. après arrêt	Pourcentage de chute	10 j. après arrêt	Pourcentage de chute
Cholestérol total (en g/l)	3,95	3,03	23 %	2,94	26 %	2,84	28 %
Cholestérol estérifié	2,94	2,39		2,16		2,05	
C.estérifié / C.total	74 %	78 %	+ 4 %	71 %	3 %	72 %	2 %
Lipides totaux (en g/l)	7,95	7,82	1,7 %	6,43	19 %		
Kunkel Phénol	111,3	75,1	35 %	81,5	27 %		
Burnstein Héparine	50,07	51,2	2,25 %	42,5	15 %		

TABLEAU XXIX : Résultats des examens biologiques pour les malades du groupe II de la seconde période d'expérimentation

	Avant traitement	Premier mois		Deuxième mois	Troisième mois
			% de chute		
Cholestérol total en g/litre	3,20	2,55	20 %	2,83	2,96
Cholestérol estérifié	2,42	1,77		2,07	2,05
Cholestérol estérifié / Cholestérol total					
Lipides totaux	6,92			7,6	9,4
Kunkel Phénol	79,1			89	90
Burnstein Héparine	40			55	53,5

TABLEAU XXX : Moyennes des résultats des examens biologiques pour les malades du groupe III de la seconde période d'expérimentation

3) Lipides totaux

Dans cette seconde phase d'expérimentation, nous avons constaté une chute franche du taux moyen des lipides totaux, surtout nette pour le groupe I (malades recevant 6mg/jour de D-Thyroxine, 20 jours par mois).

Après 10 jours de traitement, la baisse était en effet de 36,5 %. Cette chute se maintenait 6 jours après arrêt de la première cure de 20 jours. Voir *Tableau XXVIII.*

Lors des cures ultérieures, la baisse des lipides totaux a semblé s'atténuer progressivement ; lors de la troisième cure, elle n'était plus que de 14 %.

Chez les sujets recevant seulement 4 mg/jour durant 20 jours par mois, la chute des lipides totaux fut moins importante.

Au total, la baisse des lipides totaux a paru plus nette dans cette seconde phase de l'expérimentation chez les sujets recevant 6 mg/jour de D-Thyroxine. Les variations en fonction de l'arrêt et de la reprise du traitement semblent à peu près parallèles à celles du cholestérol total. Comme pour ce dernier, on a constaté une certaine atténuation des effets du traitement à la longue.

4) Tests de floculation

Comme dans la première expérimentation, nous avons constaté une diminution de la floculation par le test de Burstein-Héparine. Toutefois, cette baisse n'a été franche que dans le groupe I recevant 6 mg/jour de D-Thyroxine (chute de 20 % après 10 jours de traitement). Par contre, dès que l'on arrête le traitement, le test de Burstein revient à son chiffre initial, tout au moins au dixième jour. Cet effet a été constaté aussi bien pour les malades du groupe I que pour ceux du groupe II. Des résultats voisins ont été obtenus avec le test de Kunkel-Phénol ; on a constaté une chute de 43 % après 10 jours de traitement, mais avec une remontée à un chiffre voisin du chiffre initial, 10 jours après arrêt de l'administration du médicament.

En résumé, cette deuxième phase d'expérimentation nous a permis de préciser les faits suivants :

— action très rapide de la D-Thyroxine avec chute franche du cholestérol total circulant et des lipides totaux dès le dixième jour du traitement ;
— remontée progressive du taux de cholestérol à partir du huitième-dixième jour après arrêt du traitement ;
— possibilité d'interruption du traitement, 10 jours par mois mais pas plus ;
— variations parallèles pour les lipides totaux mais peut-être épuisement de l'efficacité du traitement.

Etude de la tolérance

La surveillance clinique a porté sur :

— Le pouls ;
— La tension artérielle ;
— Le poids ;
— Le dépistage : des troubles digestifs ; des précordialgies ; des troubles psychiques.

Au terme de ces essais, on peut signaler *les faits suivants :*

1) *Du point de vue cardio-vasculaire :*

— Aucun des malades n'a présenté de crise d'angine de poitrine.
— Chez une malade qui présentait des antécédents de précordialgies fugaces, avec électrocardiogramme normal, on n'a pas constaté d'augmentation de fréquence de ses crises. Il n'y a pas eu de modification de son électrocardiogramme.

— Une instabilité tensionnelle a été observée chez deux malades. Chez l'un il s'agissait d'augmentation, chez l'autre de diminution de la tension. La responsabilité du médicament est difficile à retenir.

— Trois cas de tachycardie régulière :
Le pouls est passé de 80 à 130 dans un cas, de 85 à 100 dans le deuxième cas et de 90 à 120 dans le troisième cas. Pour chaque malade, le traitement a été interrompu quelques jours. Le pouls est redevenu normal rapidement et ne s'est pas accéléré à la reprise du traitement.

— Enfin, chez un malade qui présentait des extrasystoles sur les électrocardiogrammes depuis plusieurs années, on a observé un bigéminisme transitoire.

2) *Pour le poids :* peu de variation ; une malade a perdu 3 kg.

3) *Du point de vue digestif :*

— Pas de modification de l'appétit.

— Bonne tolérance gastrique.

— Chez une malade, 2 épisodes de diarrhée de 24 heures, rapidement régressifs, n'ayant pas entraîné d'arrêt du traitement.

— Chez une autre malade, plusieurs épisodes de diarrhée dont il est difficile d'affirmer le rapport avec le traitement.

4) *Du point de vue neuropsychique :* chez 3 malades anxieux par nature, on a pu constater des périodes de nervosité avec pleurs. Chez 2 d'entre eux, cette accentuation du déséquilibre s'accompagnait d'une accélération du pouls (deux des trois malades cités au paragraphe 1).

CONCLUSIONS

De nombreux travaux récents ont été consacrés à l'action de la D-Thyroxine sur le métabolisme du cholestérol et des lipides. Des résultats intéressants ont été obtenus chez l'animal et dans les premiers essais effectués chez l'homme.

Nous avons étudié les effets cliniques et biologiques de la D-Thyroxine chez l'adulte atteint d'une hypercholestérolémie avec athérome.

— *Dans la première partie de ce travail,* nous avons pu mettre en évidence une importante baisse du cholestérol (28 %) chez 38 malades recevant 4 mg/jour de D-Thyroxine durant 1 mois. Ultérieurement, il semble que les effets du produit s'atténuent peu à peu, et des doses de 6 mg/jour sont alors nécessaires pour maintenir la baisse du cholestérol à un niveau satisfaisant. Une étude placebo « doublement aveugle » a confirmé la réalité et l'importance de l'activité de la D-Thyroxine.

Nous n'avons constaté aucune modification du taux d'estérification du cholestérol. Les lipides totaux sont également abaissés sous l'influence du traitement mais de façon moins significative que le cholestérol. La baisse des lipides est d'autant plus nette que les chiffres initiaux sont plus élevés. Parmi les tests de floculation, seuls ont été étudiés les tests de Burnstein-héparine et le Kunkel-Phénol. Ils nous ont paru influencés de façon favorable, surtout le premier d'entre eux (chute de 69 % après 2 mois de traitement).

— *La tolérance* des malades à la D-Thyroxine a été bonne : le poids moyen n'a pas varié de façon importante. Les troubles digestifs furent exceptionnels et les quelques épisodes diarrhéiques constatés ne sont pas de façon certaine en rapport avec le traitement. Un épisode dépressif et un ictère par rétention ont été observés, sans que l'on puisse, là encore, retenir une origine médicamenteuse. Par contre, nous avons observé quelques incidents cardio-vasculaires :

deux crises de tachycardie, quelques extra-systoles. Mais aucune crise d'angine de poitrine n'a été constatée en dépit d'un état coronarien parfois médiocre.

— *Dans la deuxième phase d'expérimentation,* nous avons montré la grande rapidité d'action de la D-Thyroxine puisque chez 9 sujets une chute de 42,5 % du taux de cholestérol total a été obtenue dès le dixième jour du traitement (6 mg par jour). D'autre part, une interruption du traitement de 10 jours ne semble pas suffisante pour entraîner une réascension importante du taux de cholestérol total. Une thérapeutique discontinue est donc possible, à condition de ne pas interrompre le traitement durant un laps de temps supérieur à 10 jours. Une dose de 4 mg/jour, 20 jours par mois peut alors suffire, dans la majorité des cas, pour obtenir un effet favorable. La chute des lipides totaux a été plus nette dans cette seconde partie de l'expérimentation.

— La D-Thyroxine représente un traitement intéressant des états d'hypercholestérolémie. Un mode d'administration discontinu, des doses médérées, une surveillance clinique et biologique régulière assurent une sécurité thérapeutique nécessaire.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
CONTE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Best (M.M.) and Duncan (C.H.). — Effects of certain Thyroxin analogues on liver cholesterol metabolisme. (*Clin. Res.*, 1960, n° 8, p. 81.)

Bossak (E.T.), Wang (C.D.) and Adlersberg (D.I.). — Prolonge low dose oestrogen therapy in idiopathie hyperlipemie and hypercholesterolemie (abstract). (*Circulation*, 1957, n° 16, p. 503.)

Boyd (G.S.) and Oliver (M.F.). — Various effects of thyroxine analogues on the heart on serum cholesterol in the rat. (*J. Endocrinology*, 1960, n° 21, p. 33.)

— Effects of certain thyroxine analogues on the serum lipides in humeur subjects. (*J. Endocrinology*, 1960, n° 21, p. 25.)

— The effect of thyroxine analogues on lipids and lipoproteine metabolisme. (*Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 1957, n° 13, p. 284.)

Cohen (B.M.). — Traitement de longue durée de l'hypercholestérolémie par la dextra-thyroxine de sodium. (*Méd. et Hyg.*, 1961, n° 19, p. 464.)

Cottet (J.) et Cloarec (M.). — Le syndrome biochimique de l'athérosclérose. (*Cœur et Méd. Int.*, 1963, n° 22, p. 33.)

Davis (F.), Beck (G.), Bergal (M.), Sloann and Levine (A.J.). — Some observation on the relation ships between atherosclerosis hyperlipemie and D-Thyroxine. (*Am. Heart*, 2 juillet 1962.)

Davis (O.), Sloann, Beck. — *Médecine et Hygiène*, 1961, n° 19, p. 455.

Duncan (Ch.), Best (M.M.) and Heyningenev. — Qualitative differences in the physiologie activity of thyroxine and its formic acid analogue. (*Endocrinology*, 1957, n° 60, p. 161.)

Duncan (C.H.) and Best (M.M.). — Tissus distribution of thyroxine analogues and their effects on cholesterol metabolism. (*Circulation*, 1960, n° 22, p. 660.)

Gennes (J.L. de). — Problèmes biologiques posés par l'évolutivité, le dépistage et la thérapeutique de l'athéromatose. (*Revue du Praticien*, 1958, n° 20, p. 2353.)

Hoobler (S.), Colwell (C.) and Beierwaltes (W.H.). — Cholesterol disappearance un rodents. (*Symposium on Sodium D-Thyroxine*, Chicago, 1959.)

Irwing (D.W.), Jaffe (H.) and Corday (E.). — Le traitement des états d'hypercholestérolémie par les dérivés thyroïdiens. (*Méd. et Hyg.*, 1961, n° 19, p. 460.)

Kritchevsky (D.), Lagan (J.) and Moynihan (J.L.). — Effets of D-Thyroxine on experimental atherosclerosis in the rabbit. (*Internat. Symp. on Drugs Effecting Lipid Metabolism*, Milan, Italy, 1960.)

Kritchevsky (D.) and Lagan (J.). — Effects of D and L-Thyroxine in experimental atherosclerosis in rabbit. (*Symposium on Dextrothyroxine*, Chicago, 1960.)

Loeper (L.) et Loeper (Mlle A.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1928, n° 98, p. 101.

Loeper (J.). — Généralités sur les troubles du métabolisme des lipides et l'athérosclérose. (*Revue du Praticien*, 1958, n° 20, p. 2319.)

Oliver (M.F.) and Boyd (G.S.). — The effect of oestrogen on plasma lipid in coronary artery disease. (*Ann. Heart J.*, 1964, n° 47, p. 348.)

— Reduction of serum cholesterol by dextrothyroxine and men with coronary heart. (*Lancet*, 1961, p. 783.)

O'Reilly (P.O.), May (M. de) and Kotlowskyk. — Cholesterolemie and nicotinic acid. (*Arch. of Int. Med.*, 1957, n° 100, p. 797.)

Owen (W.R.), Neely (W.B.), Owens (J.C.). — Effect of sodium dextrothyroxine on serum cholesterol un mon. (*J.A.M.A.*, 1961, n° 10, p. 1036.)

— Objective effects of dextrothyroxine therapy. (*Therapy Angiology*, 1962, n° 13, p. 75.)

Patteron (J.C.), Dyer (L.) and Armstrong (E.G.). — Serum cholesterol levels in human atherosclerosis. (*Canad. M.A.*, 1960, n° 6, p. 82.)

Rarson (W.B.) and Flinn (J.H.). — Reduction of serum cholesterol levels by nicotinic acid. (*A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1959, n° 103, p. 783.)

Rabinowitz (J.R.). — The effect of dextrothyroxine on the disappearance from the blood of C14 labelled cholesterol a preliminary report. (*Angiology*, 1962, n° 13, p. 81.)

Robinson (R.W.), Higano (N.) and Cohen (W.D.). — The effects of oestrogens on serum lipids in women. (*A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1957, n° 100, p. 739.)

Soulairac (A.), Berouti (R.), Lahn (Jean), Aymard (N.). — Du processus dyslipémique dans ses rapports avec l'athérosclérose sur certains de ses aspects biochimiques. (*Presse Médicale*, 1964, 72, n° 32, p. 1897.)

Starr (P.), Ross (P.), Freibrun (J.L.) and Scheleissner. — Reduction of serum cholesterol by sodium dextrothyroxine. (*A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1960, n° 105, p. 830.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 13

Effets biologiques de la D-Thyroxine 18

Hypothèses sur le mode d'action de la D-Thyroxine 21

Point de départ du traitement des états d'hypercholestérolémie par la D-Thyroxine 22

Etude des modalités d'administration de la D-Thyroxine chez 70 malades hospitalisés à l'Hôpital R. Poincaré à Garches 27

Première période d'expérimentation 27

— *Critères de sélection des malades* 27

— *Posologie et éléments de surveillance du traitement par la D-Thyroxine des 38 malades sélectionnés* 28

— *Observations cliniques* 29

— *Commentaires des résultats biologiques de la première étude thérapeutique de la D-Thyroxine* 46

— *Commentaires des éléments de surveillance clinique des malades de la première étude thérapeutique de la D-Thyroxine* 50

Deuxième période d'expérimentation 52

— *Posologie et éléments de surveillance du traitement par la D-Thyroxine des 31 malades sélectionnés* 52

— *Observations cliniques* 54

— *Commentaires sur les résultats biologiques de la seconde étude thérapeutique de la D-Thyroxine* 68

Conclusions 75

Bibliographie 77

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^